Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

Die Wirkung von 20 α -Hydroxy-4-pregnen-3-on auf die Reifung des Sexualzentrums im Hypothalamus der weiblichen Ratte im Vergleich zu Progesteron

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
MATHIAS ULBRICHT
aus Leutkirch

Marburg 1978

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Marburg (Lahn)
Direktor: Professor Dr. med. R. Buchholz

Die Wirkung von 20 α-Hydroxy-4-pregnen-3-on auf die Reifung des Sexualzentrums im Hypothalamus der weiblichen Ratte im Vergleich zu Progesteron

INAUGURAL - DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten
Medizin des Fachbereiches Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von
MATHIAS ULBRICHT
aus Leutkirch

Marburg 1978

Angenommen von der Medizinischen
Fakultät der Universität Marburg
am 31.3.1978.
Gedruckt mit Genehmigung der Fa-
kultät.

Dekan: Prof.Dr.Neurath
Referent: Prof.Dr.Buchholz
Correferent: Prof.Dr.Daume

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

Das hypothalamische-hypophysäre-gonadale System S. 1

Tonisches und zyklisches Sexualzentrum S. 3

Perinatale Hormonapplikation S. 5

Zeit und Dosis S. 6

Der Wirkungsort der Androgene S.11

Molekularer Wirkungsmechanismus S.13

Untersuchungen zur zeitlichen Begrenztheit der prägungsempfindlichen Phase im Hypothalamus S.16

II. MATERIAL UND METHODEN

A) Allgemeine Versuchsbedingungen S.20

B) Durchführung der Versuche S.20

III. ERGEBNISSE

A) Histologische Untersuchung der Ovarien S.22

B) Übersicht S.24

IV. DISKUSSION S.26

V. ABBILDUNGEN S.41

VI. ZUSAMMENFASSUNG S.48

VII. LITERATURVERZEICHNIS S.51

Verzeichnis der Abkürzungen:

Abb.	Abbildung
DAS	Delayed Anovulation Syndrome
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EAS	Early Androgen Syndrome
FSH	Follikel Stimulierendes Hormon
Gr.	Gruppe
GTP	Gonadotropes Hormon
HCG	humanes Chorion-Gonadotropin
IE	Internationale Einheit
LH	Luteinisierendes Hormon
LTH	Luteotropes Hormon
N	Anzahl der Individuen einer Versuchsgruppe
p.p.	post partum
RF	releasing factor
RNS	Ribonukleinsäure
s.c.	subcutan
TP	Testosteronpropionat
Zus.	Zusammensetzung

I. EINLEITUNG

Das hypothalamische-hypophysäre-gonadale System:

Ovulation und Hormonproduktion im Ovar sind abhängig von der Sekretion der im Hypophysenvorderlappen gespeicherten gonadotropen Hormone (LH, FSH und bei der Ratte noch LTH). Ihre Ausscheidung ins Blut unterliegt einer endogenen Rhythmik, die für das weibliche Tier charakteristisch ist und beim männlichen Tier fehlt. Hier bleibt - von circadianischen Schwankungen (LEYENDECKER und SAXENA 1970) abgesehen - die Gonadotropinausschüttung weitgehend konstant (BURGER et al. 1969). Doch gerade diese Schwankungen beim weiblichen Tier - am auffälligsten ist der LH-Gipfel und der etwas weniger ausgeprägte FSH-Gipfel kurz vor der Ovulation - ermöglichen erst einen Zyklus mit Ovulationen und Gelbkörperbildung. Die im Ovar gebildeten Hormone wiederum haben neben ihren spezifischen Aufgaben eine rückkoppelnde Wirkung auf das sie hervorbringende System. Besonders das Östrogen hemmt bereits in einer Dosierung, die noch kein Uteruswachstum nach sich zieht, die Gonadotropinausschüttung aus dem Hypophysenvorderlappen (BYRNES und MEYER 1951) und spielt somit eine entscheidende Rolle bei der Regulation der gonadalen Hormone.

Versuche mit Östrogenimplantaten haben ergeben, daß das Östrogen höchstwahrscheinlich auf den basalen, mittleren Hypothalamus einwirkt (LISK 1963, DAVIDSON und SAWYER 1961, CHOWERS und McCANN 1967, RAMIREZ et al. 1964, PICKEL 1972).

Doch kennt man auch einen fördernden Einfluß der Keimdrüsenhormone auf die Gonadotropinsekretion. So gelang es HOHLWEG (1934), durch eine einmalige Östrogeninjektion bei unreifen Ratten eine Ovulation zu provozieren.
Dieser "Hohlweg"-Effekt ist inzwischen für viele andere Säugetierarten bestätigt worden und scheint auch beim Menschen eine physiologische Rolle im Zusammenhang mit der ovulationsauslösenden LH-spitze zu spielen (D'AMOUR 1940, BROWN et al. 1958, DUFAU et al. 1970).
Neben einer möglichen Beeiflussung des Hypothalamus scheint das Östrogen vor allem auf die Hypophyse im Sinne einer Sensibilisierung gegenüber Gonadotropin-Releasern zu wirken (DÖCKE und DÖRNER 1965) und damit eine erhöhte Ausschüttung von Gonadotropinen nach sich zu ziehen.
Auch das Progesteron kann einen positiven Einfluß auf die Gonadotropinsekretion nehmen (EVERETT 1940 und 1943, BUCHHOLZ, NOCKE und NOCKE 1964) und eine Ovulation fördern. Der präovulatorische Anstieg des Progesterons im Blut bei vielen Säugetieren, den Menschen eingeschlossen (DIBBELT und BUCHHOLZ 1953, MOLEN et al. 1965, RUNNEBAUM und ZANDER 1967), weisen auf eine mögliche physiologische Bedeutung dieses Effektes hin. Vergleichende Progesteroninjektionen in Hypophyse und Hypothalamus machen es sehr wahrscheinlich, daß der Hypothalamus Angriffspunkt des Progesterons ist (BARRACLOUGH 1964). Vorbedingungen für diesen positiven Rückkopplungseffekt des Progesterons sind jedoch die Unversehrtheit des ventralen Hypothalamus (RALPH und FRAPS 1959)

- ohne die auch eine positive Wirkung des Östrogens nicht möglich ist - und ein bereits erhöhter Östrogenspiegel (DÖCKE und DÖRNER 1967).

Tonisches und zyklisches Sexualzentrum:

Bei den Untersuchungen, an welcher Stelle die gonadotropin-regulierenden Keimdrüsenhormone ihre Wirkung entfalten, fand man heraus, daß Hypophysenvorderlappen und Ovar keine selbständige Funktionseinheit bildeten. Man postulierte ein Sexualzentrum im Hypothalamus, das die Gonadotropinausschüttung des Hypophysenvorderlappens kontrollierte und seinerseits durch Keimdrüsenhormone beeinflußt wurde (HOHLWEG und JUNCKERMANN 1932).
Dieses Konzept kann seit dem Nachweis von Gonadotropin-releasing-Faktoren (McCANN et al. 1960, 1962, 1964, IGARASHI und McCANN 1964) als gesichert gelten. Nachdem es gelungen war, eine Verbindung zwischen Nervensystem und Endokrinium - dessen anatomisches Substrat der Tractus tuberoinfundibularis und der hypothalamo-hypophysäre Portalkreislauf ist (POPA und FIELDING 1930, WISLOCKI und KING 1936) - zu schließen, suchte man das hypothalamische Sexualzentrum näher zu lokalisieren.
Durch gezielte Hypothalamusläsionen (HILLARP 1949, FLERCO und BARDOS 1959, GREER 1953, BOGDANOVE 1957) kam man zu folgenden übereinstimmenden Ergebnissen:

Die Zerstörung der medianen Eminenz bewirkte eine Atrophie der Gonaden und der sekundären Geschlechtsorgane. Lag die Läsion dagegen im vorderen Bereich des Hypothalamus, kam es zum Daueröstrus und Ausbleiben der Ovulation.
Durch elektrische Reizung bestimmter Hypothalamusareale gelang es, Ovulationen auszulösen (EVERETT 1964). BARRACLOUGH und GORSKI (1961) unterschieden als erste aufgrund eigener und fremder Befunde zwischen einem zyklischen, im vorderen Hypothalamus gelegenen Sexualzentrum, das für die rhythmischen Schwankungen der Gonadotropinausschüttung und damit für eine Ovulation verantwortlich ist, sowie einem tonischen Zentrum, das im mittleren, basalen Hypothalamus lokalisiert ist und eine kontinuierliche Basalsekretion an Gonadotropinen aufrecht erhält.
Diese Hypothese wurde durch Deafferentationsexperimente am Hypothalamus (HALASZ und PUPP 1965, HALASZ und GORSKI 1967) weiter erhärtet: Wird die Nervenverbindung zwischen vorderem Hypothalamus und dem hypophyseotropen Areal des Hypothalamus - ein halbmondförmiger Bezirk, in dem die Gonadotropin-releasing-Faktoren gebildet werden (HALASZ et al. 1962 u. 1965) - unterbrochen, kommt es zwar zu keiner Ovulation mehr, doch bleibt eine basale Gonadotropin-RF Produktion erhalten, die über die Gonadotropinausschüttung eine Ovaratrophie verhindert. Trennte man die im vorderen Hypothalamus gelegene Area praeoptica von den übrigen höheren Gehirnfunktionen ab, so fanden dennoch Ovulationen statt. Dies legte den Schluß nahe, daß in diesem Bereich des Hypothalamus ein relativ autonomes, zyklisches Sexualzentrum lokalisiert sein könnte. Allerdings

ist anzunehmen, daß unter physiologischen Bedingungen auch höhere Gehirnabschnitte dieses Zentrum beeinflussen.

Perinatale Hormonapplikation:

Die für das weibliche Tier charakteristische, zyklische Gonadotropinausschüttung kann bei Ratten durch postnatale Applikation von Testosteron verhindert werden. Im geschlechtsreifen Alter entwickeln diese Tiere als Zeichen einer kontinuierlichen, nicht zyklischen FSH/LH-Stimulation untergewichtige, polycystische Ovarien ohne Corpus luteum-Bildung; an der Vagina findet man eine persistierende Verhornung des Epithels. Spontane Ovulationen können bei diesen Tieren nicht mehr stattfinden. Lediglich durch die Zufuhr von exogenem LF/FSH (YING 1973) oder LH-RF (HAHN et al. 1974) kann noch ein Eisprung ausgelöst werden.
Diese oben beschriebenen Veränderungen herbeizuführen gelang PFEIFFER (1936), als er neugeborene weibliche Ratten erst kastrierte und ihnen anschließend Hodengewebe einpflanzte. Umgekehrt konnte er zeigen, daß Männchen, die kurz nach der Geburt kastriert worden waren und im geschlechtsreifen Alter Ovarien implantiert bekamen, in diesen Organen zyklische Veränderungen und Gelbkörper aufwiesen. Somit stand fest, daß das Gonadotropinausscheidungsmuster nicht genetisch bestimmt wurde, sondern von hormonellen Einflüssen abhängig war.

Zeit und Dosis:

Die chemische Synthese des Testosteron und anderer wichtiger Steroidhormone machten es in der Folgezeit möglich, Zeit und Dosis für das Erreichen einer anovulatorischen Sterilität bei der Ratte genauer zu beobachten.
Bei diesen Versuchen (BARRACLOUGH und LEATHEM 1954 u. 1959, HARRIS und LEVINE 1962, LEVINE und MULLINS 1966, ERIKSON und BAKER 1966) ergab sich, daß das injizierte Androgen nur innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls die oben beschriebene Wirkung entfalten kann.
Kurz nach der Geburt ist das Weibchen am sensibelsten gegenüber Testosteronapplikation; diese Empfindlichkeit nimmt vom 6. bis zum 1o.Tag p.p. immer mehr ab (erkenntlich an den immer höher werdenden Dosen Testosteron, die notwendig sind, um eine anovulatorische Sterilität zu erreichen), um nach diesem Zeitpunkt überhaupt nicht mehr vorhanden zu sein. Allerdings kann dieser Zeitpunkt durch intrahypothalamische Implantation von Testosteron etwas verlängert werden.
LOBL und GORSKI (1974) konnten mit der Implantation von 6o g TP in des Gehirn am 11.Tag p.p. noch eine Sterilitätsrate von 91% erzielen, wohingegen die subcutane Verabreichung derselben Menge TP kaum noch eine Wirkung hatte.
Da unphysiologisch hohe TP-Gaben (FLERCO et al. 1967) unmittelbar vor der Geburt ebenfalls bei den Weibchen später anovulatorische Sterilität hervorriefen, setzt die prägungsempfindliche Phase höchstwahrscheinlich schon kurz vor der

Geburt ein. Diese hohen Dosen an TP sind aber auch auf eine mangelhafte diaplazentare Durchgängigkeit des Testosteron vom Muttertier auf den Feten zurückzuführen. Wird TP gleich intraamniotisch injiziert, genügen bereits 0,5 mg, um bei 64% der weiblichen Feten später eine anovulatorische Sterilität zu erzeugen (FELS und BOSCH 1971).

Neben der anovulatorischen Sterilität, die mit der Geschlechtsreife einsetzt, dem "early androgen syndrome" (EAS), kennt man noch ein "delayed anovulation syndrome" (DAS), bei dem die azyklische Gonadotropinsekretion sich erst nach einer Reihe von normalen Zyklen einstellt (GORSKI 1968).

Ob sich ein EAS oder ein DAS entwickelt, ist von der Dosis abhängig, sowie von dem Zeitpunkt, zu dem eine bestimmte Dosis gegeben wird.

So führen z.B. 10 μg TP, wenn sie am 4.Tag p.p. gegeben werden, zu einem EAS, diesselbe Menge am 6.Tag p.p. appliziert, dagegen zu einem DAS (GORSKI 1968). Führt man am 5. Lebenstag der weiblichen Ratte 10 μg TP zu, entwickelt sich bei den meisten ein EAS (GORSKI und BARRACLOUGH 1963), beträgt die Dosis am selben Tag nur 5 μg, stellt sich ein DAS ein (SWANSON und WERFF TEN BOSCH 1964a).

GORSKI folgerte aus diesen Tatsachen, daß unterschwellige TP-Applikation die Prägung zum männlichen GTP-Funktionstyp nicht plötzlich und vollständig hervorrufe, sondern eher eine Entwicklung zum männlichen Typus einleite, deren Geschwindigkeit von der Dosis und dem Applikationszeitpunkt abhängig sei und die möglicherweise durch andere Faktoren,

insbesondere durch Ovarsteroide, vollendet würde.
Der Zeitraum, in welchem eine bestimmte Dosis Testosteron sofort nach der Pubertät zur Sterilität führt, nannte er "competent period". Um die "physiologischen" TP-Dosen, die für das Erreichen eines EAS notwendig sind, herauszufinden, machte man sich das Wissen zunutze, daß unphysiologisch hohe Dosen TP beim neugeborenen Männchen zu einer Wachstumsverminderung der Testes führten (SWANSON und WERFF TEN BOSCH 1964 b).
Die Dosis, die zu keiner Wachstumsverminderung führte, wurde auch für die Applikation beim Weibchen als physiologisch angesehen. Sie betrug 5 - 50 μg TP, ihr entsprach eine competent period vom 1. - 6.Tag p.p. Danach ist durch unphysiologische Dosen für einen begrenzten Zeitraum noch eine anovulatorische Sterilität auslösbar, darüber hinaus dann überhaupt nicht mehr.
Noch mehr den natürlichen Bedingungen entspricht es, wenn die TP-Dosis nicht auf einmal, sondern über die ersten 1o - 14 Lebenstage verteilt gegeben wird. So kann es nicht verwundern, daß bereits 0,5 μg/d TP, über 14 Tage lang appliziert, zu einem EAS führte (SCHRÖTER 1973).
Auf die Frage, wie lange eine hohe Testosterondosis mindestens einwirken muß, damit später eine anovulatorische Sterilität eintritt, erhält man, je nach Experiment, unterschiedliche Antworten. ARAI und GORSKI (1968) injizierten neugeborenen Rattenweibchen zuerst TP subcutan und dann, in einem bestimmten zeitlichen Abstand, das Antiandrogen Cyproteron-

acetat. Das TP mußte lediglich 6 Stunden wirken, um bei 88% der Tiere eine anovulatorische Sterilität herbeizuführen. Eine ähnlich kurze "critical exposure time" ergab ein Versuch von ARAI (1973), in welchem die Testes von neugeborenen Rattenmännchen durch GTP-Gabe stimuliert und nach 12 Stunden reseziert wurden: Die Tiere entwickelten einen normalen männlichen GTP-ausscheidungsmodus (um dasselbe Ergebnis bei einem unbehandelten Tier zu erhalten, darf man es nicht vor dem 3.Tag kastrieren).

Im Gegensatz dazu stehen Ergebnisse von HAYASHI und GORSKI (1974), die TP-Kristalle in verschiedene Hypothalamusabschnitte verpflanzten und nach einer gewissen Zeit wieder entfernten. Die Kristalle mußten mindestens 48 Stunden liegenbleiben, um bei mehr als 5o% der Tiere nach 100 Tagen eine anovulatorische Sterilität zu bewirken. Der Grund für diese offensichtliche Diskrepanz konnte bisher noch in keiner Weise experimentell geklärt werden. Möglicherweise erfährt das subcutan verabreichte Testosteron eine metabolische Umwandlung in eine wirksamere Form. (s.u.)

Daß die postnatale Prägung durch Androgene beim männlichen Tier eine biologische Rolle für die Entwicklung einer tonischen Gonadotropinausschüttung spielt, geht daraus hervor, daß Kastration innerhalb der ersten 3 Lebenstage beim Männchen im geschlechtsreifen Alter zur zyklischen GTP-ausscheidung führt (PFEIFFER 1936, GORSKI und WAGNER 1965, HARRIS 1964). Diesselben Ergebnisse erhält man, wenn man dem männlichen Tier postnatal Cyproteronacetat - ein Anti-

androgen mit starker gestagener Komponente, welches Testosteron wahrscheinlich antagonistisch hemmt - injiziert (NEUMANN, F. und STEINBECK 1971).

Andere experimentelle Ergebnisse lassen die natürliche Prägung der neugeborenen Männchen zur Gewißheit werden: Postnatal existiert bei ihnen ein durch die Hoden hervorgebrachter hoher Testosteronspiegel (RESKO et al. 1968), der auf die hohen Gonadotropinmengen zurückzuführen ist. Gibt man in diesem Stadium Antikörper gegen Testosteron-transportierendes-Protein, bleibt die männliche Prägung des Hypothalamus aus (GOLDMANN, A.S. et al. 1972, GOLDMANN, B.D. et al. 1972).

Die Sexualdifferenzierung des Gehirns ist unabhängig vom Vorhandensein eines Ovars (PFEIFFER 1936, SMITH 1967, SWANSON 1970). Allerdings ist es möglich, durch unphysiologisch hohe Dosen Östrogen, postnatal gegeben, eine ähnliche Wirkung zu erzielen wie mit Testosteron: Die Tiere werden im geschlechtsreifen Alter anovulatorisch (TAKASUGI 1969, GORSKI 1963).

Zusammenfassend läßt sich sagen: Bei der Ratte besteht ein prägungsempfindlicher Zeitraum, der kurz vor der Geburt beginnt und ungefähr zehn Tage nach der Geburt endet. Bei der Verabreichung genügend hoher Dosen Testosteron innerhalb dieses Zeitraumes entwickelt sich eine tonische Gonadotropinausschüttung. Wirkt dagegen kein Testosteron auf das Gehirn ein, kommt es zu einem zyklischen GTP-Ausscheidungsmuster. Diese Aussagen gelten für männliche wie weibliche Tiere. Unter natürlichen Bedingungen haben die Hormone des

Neugeborenenovars keine prägende Wirkung.

Der Wirkungsort der Androgene:

Die Hypothese PFEIFFERS (1936), daß die Hypophyse der Angriffspunkt für die prägende Wirkung des Testosteron sei, wurde später von HARRIS und JAKOBSOHN (1951) sowie durch MARTINEZ und BITTNER (1956) widerlegt. Durch Transplantationsversuche mit den Hypophysen männlicher, gesunder Tiere gelang ihnen der Nachweis, daß nicht die Hypophyse, sondern höhere Gehirnabschnitte für die geschlechtsspezifische Gonadotropinausschüttung verantwortlich seien.
NADLER (1966) sowie WAGNER et al. (1966) konnten durch Implantation von Testosteronkristallen im Hypothalamus neugeborener Rattenweibchen - wobei sie ein Quantum wählten, das peripher gegeben nicht wirksam war - eine anovulatorische Sterilität herbeiführen. Diese und andere Befunde legten den Schluß nahe, daß der Hypothalamus des neugeborenen Tieres eine besondere Affinität gegenüber den prägenden Einflüssen des Testosteron besitze.
In der Folgezeit konzentrierte man seine Bemühungen darauf, den Angriffspunkt der Androgene im Hypothalamus noch genauer zu lokalisieren und ihrem Wirkungsmechanismus auf die Spur zu kommen.
Schon die Versuche von BARRACLOUGH und GORSKI (1961) und GORSKI und BARRACLOUGH (1963) deuteten darauf hin, daß zy-

klisches und tonisches Sexualzentrum, je nach Höhe der verabreichten TP-Dosis, unterschiedlich stark in ihrer Funktion gestört werden können. Nachdem es durch verschiedene Untersuchungen (s.o.) gelungen war, ein zyklisches Sexualzentrum im vorderen und ein tonisches Sexualzentrum im mittleren Hypothalamus zu lokalisieren, interessierte vor allem die Frage, in welchem Maße die Androgene ihre Wirkung an diesen Gehirnabschnitten entfalteten. Zu diesem Zwecke bot sich die Technik der intracerebralen, stereotaktischen Hormonimplantation an, bei der die Testosteronkristalle ziemlich genau an bestimmten Kerngebieten des Gehirns plaziert werden können (NADLER 1970).

Grundsätzlich einschränkend muß zu dieser Methode jedoch gesagt werden, daß die Diffusion der Testosteronmoleküle ins Gewebe-, Gefäß- und Ventrikelsystem den Aktionsradius der Hormone ausweiten und damit eine punktuelle Bestimmung des tatsächlichen Wirkortes sehr erschweren, wenn nicht unmöglich machen kann. Durch Versuche dieser Art konnte NADLER (1971) zeigen, daß Implantate im mittleren ("ventromedial-arcuate") Hypothalamus eher eine anovulatorische Sterilität erzeugten als solche im vorderen Teil (" preoptic-suprachiasmatic") des Hypothalamus. HAYASHI und GORSKI (1974) erhielten, wenn auch nicht statistisch signifikant, ebenfalls eine höhere Sterilitätsrate bei TP-Implantation im mittleren Hypothalamus.

Es scheint somit, daß die Vermutung, der vordere Hypothalamus sei als Sitz des zyklischen Sexualzentrums auch der primäre Angriffsort der Androgenisierung, in ihrer Ausschließ-

lichkeit nicht aufrechterhalten werden kann. Auch andere Versuchsergebnisse lassen sich mit NADLERS Befunden in Einklang bringen. So kann man eine Ovulation bei androgenisierten Weibchen eher durch eine elektrische Reizung des mittleren als des vorderen Hypothalamus provozieren (BARRACLOUGH und GORSKI 1961, GORSKI und BARRACLOUGH 1962 u. 1963). Und die Tatsache, daß die bei allen Männchen und androgenisierten Weibchen beobachtete verminderte Empfindlichkeit gegenüber der negativ-rückkoppelnden Wirkung des Östrogens im mittleren, nicht aber im vorderen Hypothalamus ausgeprägt ist (CHOWERS und McCANN 1967, LISK 1965, RAMIREZ et al. 1964, SMITH und DAVIDSON 1968), weist ebenfalls auf die wichtige Rolle des mittleren Abschnittes hin. Allerdings läßt sich im Augenblick eine genauere Lokalisation der TP-Wirkung im Hypothalamus aus den oben erwähnten, methodischen Gründen noch nicht angeben. Neuere Beobachtungen (LOBL und GORSKI 1974, NAMIKI und GORBMANN 1973) weisen darauf hin, daß auch corticale Strukturen in die Überlegungen mit einbezogen werden müssen.

Molekularer Wirkungsmechanismus:

Über den Wirkungsmechanismus des Testosteron im Gehirn weiß man noch recht wenig. Es steht nicht einmal fest, ob das Testosteron selbst an den Rezeptoren im Gehirn angreift. Einige Autoren vermuten, daß das Testosteron erst nach einer Umwandlung in ein Östrogen seine prägende Wirkung entfaltet.

Neben der schon erwähnten Fähigkeit des Östrogens, auch eine anovulatorische Sterilität erzeugen zu können, mag der Nachweis, daß im Gehirngewebe Testosteron zu Östrogen aromatisiert werden kann, für die obige Hypothese sprechen (NAFTOLIN et al. 1971 u. 1972, REDDY et al. 1973, RYAN et al. 1972).

Verschiedene Studien (BROWN-GRANT et al. 1971, McDONALD und DOUGHTY 1972) haben weiterhin gezeigt, daß Testosteronmetabolitten, die am A-Ring reduziert sind, kein Androgenisierungssyndrom mehr auslösen können. Die Tatsache, daß diese Metabolite auch nicht mehr in Östrogene umgewandelt werden können, läßt ebenfalls darauf schließen, daß möglicherweise eine Aromatisierung von Testosteron eine Rolle bei der Androgenisierung spielt. Schließlich konnten McDONALD und DOUGHTY (1972) zeigen, daß ein Anti-Östrogen, 6 Stunden vor der neonatalen TP-injektion gegeben, die anovulatorische Sterilität verhinderte. Es liegen aber noch zu wenige Untersuchungen über eine mögliche Aromatisierung des Testosteron zu Östrogen vor, um diesen Mechanismus mit Bestimmtheit annehmen zu können.

Von der Vermutung ausgehend, daß Testosteron via Genaktivierung eine gesteigerte DNS und/oder RNS-Synthese bewirken könnte, begann man, diesen Mechanismus durch die Anwendung spezifischer Antibiotica zu untersuchen.

KOBAYASHI und GORSKI (1970) berichteten von einem Ausbleiben der anovulatorischen Sterilität, wenn 2 - 6 Stunden nach der TP-Gabe Puromycin oder Actinomycin gegeben wurden. BARNEA

und LINDNER (1972) dagegen kamen zu genau den entgegengesetzten Ergebnissen. Bei ihnen kam es, trotz längerdauernder Hemmung der Proteinsynthese durch Puromycin oder Cyclohexemit und der DNS-Synthese durch Hydroxyurea oder 5-Bromdeoxyuridin jeweils unmittelbar nach der neonatalen TP-injektion, nicht zum Ausbleiben eines anovulatorischen Syndroms. Daraus folgerten sie, daß die Ergebnisse von KOBAYASHI und GORSKI auf unspezifische Wirkungen zurückzuführen seien und die induktive Wirkung des Testosteron sich über einen längeren Zeitraum erstrecken müsse als bisher in der Literatur angenommen.

Auch SALAMAN (1973) konnte durch Actimycin- und Puromycingabe die anovulatorische Sterilität nicht verhindern. Wurde aber α-Amantin, ein messenger-RNS Synthesehemmer, nach der TP-Gabe verabfolgt, bildeten die meisten Weibchen im geschlechtsreifen Alter ein normales, zyklisches GTP-Ausschüttungsmuster aus.

Daraus schloß der Autor, daß TP vor allem über eine Aktivierung der messenger-RNS wirken müsse.

NAMIKI und GORBMANN (1973) gelang der Nachweis, daß Unterschiede im Hybridisierungsgrad zwischen Hirn-RNS und Kontroll-DNS bestehen, je nachdem, ob es sich um ein normalen weibliches Tier handelt oder um ein postnatal androgenisiertes. Erstaunlicherweise waren diese Unterschiede bei der RNS aus Mesencephalon, Cerebellum und Medulla größer als bei der RNS aus dem Diencephalon oder dem Cortex. Somit wird es immer wahrscheinlicher, daß der androgenisierende Effekt über die

Synthese bestimmter Proteine vermittelt wird. Allerdings muß man, wie schon erwähnt, außer dem Zwischenhirn (bes. dem Hypothalamus) auch noch andere Gehirnabschnitte in die Untersuchungen mit einbeziehen.
Einen weiteren Beitrag zur Frage, inwieweit die Androgenwirkung über RNS- und Proteinsynthese vermittelt wird, lieferten DARRAH et al. (1971). Sie fanden - wurde eine radioaktiv markierte Aminosäure 12 - 24 Stunden nach der TP-injektion verabreicht - eine im Vergleich zu unbehandelten Tieren erhöhte radioaktive Dichte im ventralen Nucleus des Hypothalamus und im lateralen Kern des Corpus amygdaloideum als Zeichen einer gesteigerten Proteinsynthese. In denselben Gehirnabschnitten wiesen die nicht mit TP behandelten männlichen Tiere einen - statistisch aber nicht gesicherten - höheren Gehalt an Radioaktivität auf.
Auch diese Ergebnisse stützen die Ansicht, daß Testosteron möglicherweise über eine gesteigerte Proteinsynthese wirkt und diese Wirkung sich über einen längeren Zeitraum erstreckt.

Untersuchungen zur zeitlichen Begrenztheit der prägungsempfindlichen Phase im Hypothalamus:

Es wurde schon darauf hingewiesen, daß die Auslösung eines anovulatorischen Syndroms in den ersten 6 Tagen nach der Geburt mit physiologischen Dosen TP erreicht werden kann, bis zum 10. Tag nur mit höheren Dosen und danach überhaupt nicht

mehr. Auch in der Fetalzeit haben Androgene eine nur geringe Wirkung auf den Hypothalamus (FLERCO et al. 1967, SWANSON und WERFF TEN BOSCH 1964).

Die mit der Geburt beginnende physiologisch-sensible Phase gegenüber Androgenen und die zum gleichen Zeitpunkt veränderte hormonelle Situation des Neugeborenen legten die Frage nahe, ob nicht Hormone einen Auslösemechanismus für die prägbare Phase des Hypothalamus darstellen könnten. Geht man dabei von dem Gedanken aus, daß die intrafetalen Hormone eine potentiell vorhandene Androgenempfindlichkeit des Hypothalamus praenatal verhindern, so müßte es möglich sein, durch postnatale Substitution eben dieser Hormone den intrauterinen "Reifungsstop" künstlich zu verlängern. D.h. die kompetente Periode wäre zeitlich verschoben, eine anovulatorische Sterilität wäre in diesem Falle auch noch nach dem 10.Tage auslösbar. In Arbeiten von NEUMANN, H.O. und BUCHHOLZ (1971) sowie SCHRÖTER (1973) wurde dieser Frage nachgegangen.

Wurden geringe Dosen HCG (1 und 2 IE) über 14 Tage p.p. appliziert und am 15.Tag 50 µg TP s.c. gegeben, entwickelte sich ein EAS. Eine TP-injektion zum selben Zeitpunkt ohne vorhergegangene HCG-Behandlung blieb erwartungsgemäß ohne Wirkung.

SCHRÖTER (1973) konnte nachweisen, daß diese Wirkung über eine Stimulierung der Ovarien zustande kam und HCG den Hypothalamus nicht direkt beeinflußte. Somit kamen potentiell sämtliche im Ovar durch die HCG-Stimulierung gebildeten Hormone in Frage, doch wurde durch weitergehende Untersuchungen

die Zahl der möglichen "Reifungshemmer" immer kleiner (SCHRÖTER 1973). Bei neonataler Gabe einer Gestagen-Östrogen-Kombination entwickelte das Östrogen seine bekannte sterilisierende Wirkung (s.o.), ohne daß das Progesteron dies verhindern konnte. Da auch Testosteron in geringen Mengen durch HCG-Behandlung vom Ovar gebildet werden kann, mußte dieses Hormon ebenfalls auf seine reifungsverzögernde Wirkung hin untersucht werden.

Bei diesen Versuchen konnten zwar dosisabhängig unterschiedliche Grade der Sterilität nachgewiesen werden, jedoch ergab sich kein Anhaltspunkt dafür, daß der Hypothalamus über die normale Zeit hinaus sensibel gegenüber Testosteroneinfluß geblieben wäre. Progesteron dagegen, von dem in diesem Zusammenhang bisher nur bekannt war, daß es in hohen Dosen die prägende Wirkung des TP verhindern konnte (KINCL und MAQUEO 1965, CAGNONI et al. 1965), konnte offensichtlich die prägungsempfindliche Phase verlängern: 66% der Tiere, die über 14 Tage lang mit 300 μg Progesteron behandelt worden waren und am 15.Tag 100 μg TP injiziert bekamen, entwickelten eine anovulatorische Sterilität. Allein gegeben hatte das Progesteron keine sterilisierende Wirkung. Diese Ergebnisse weisen deutlich auf die mögliche reifungshemmende Rolle des Progesteron hin. Allerdings ist eine 66%ige Sterilitätsrate im Vergleich zur der 100%igen Wirkung des HCG noch etwas unbefriedigend. Ob lediglich durch eine verbesserte Methodik (z.B. statt einer Tagesdosis mehrere kleine Dosen über den Tag verteilt zu geben) ein besseres Ergebnis erzielt werden

könnte, ist fraglich.
Aus diesem Grunde scheint es erfolgversprechend zu sein, andere, natürlicherweise im Rattenovar vorhandene Progesteronderivate auf ihre reifungshemmende Wirkung hin zu untersuchen.

20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on bietet sich für diese Untersuchungen deshalb besonders an, weil es bei der Ratte in progesteronähnlichen Konzentrationen vorkommt und neben diesem Hormon das wichtigste Gestagen darstellt (TELEGDY 1963).
Außerdem zeigten Untersuchungen von LABHSETWAR und WATSON (1974), daß der 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on-Spiegel vor der Geburt in der Ratte steil ansteigt.
Die folgende Arbeit soll untersuchen, wie, im Vergleich zu Progesteron, 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on die prägungsempfindliche Phase des Hypothalamus beeinflußt, und ob dem pränatalen Anstieg dieses Hormons möglicherweise die biologische Bedeutung zukommt, den Hypothalamus vor der Geburt vor der Prägung durch Androgene zu schützen.

II. MATERIAL UND METHODEN

A) Allgemeine Versuchsbedingungen:

Die Versuche wurden an 176 weiblichen Sprangue-Dawley Ratten durchgeführt. Die Tiere wurden in Plastikkästen mit Gitterdeckel und Sägemehlbodenbelag gehalten. Pressfutter (19,2% Rohprotein, 5,3% Rohfaser, 4,0% Rohfett, 16,5,% Asche, 10,8% Wasser, 44,2% stickstoffreie Extraktstoffe) und Wasser standen ad libitum zur Verfügung. Die Raumtemperatur betrug 22° C, die relative Luftfeuchte 70%. Elektrisches Licht brannte von 7.00 Uhr morgens bis 19.00 Uhr abends.
Die Tiere wurden am 25.Tag p.p. von der Mutter getrennt und später zu je fünfen in einem Käfig gehalten.

B) Durchführung der Versuche:

Insgesamt wurden 4 Versuchsgruppen gebildet (I, II, III, IV), wobei jede Versuchsgruppe noch einmal in 3 Untergruppen (a, b, c) aufgeteilt wurde. Die zu untersuchenden Hormone (Progesteron und 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on) wurden täglich jeweils zur selben Uhrzeit subcutan injiziert. Die erste Injektion erfolgte innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt.

Es erhielten:

Gruppe I vom 1. - 14.Tag p.p. 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on in unterschiedlichen Dosen:

Ia (N = 9): 0,01 mg

Ib (N = 9): 0,05 mg

Ic (N =10): 0,25 mg

Gruppe II vom 1. - 14.Tag p.p. diesselben Mengen an 20α-Hydroxy-4-prgenen-3-on wie in Gruppe I:

IIa (N =13): 0,01 mg

IIb (N =10): 0,05 mg

IIc (N = 9): 0,25 mg

Zusätzlich erhielten diese Tiere am 15., 16. und 17.Tag p.p. jeweils eine Injektion von 0,1 mg TP.

Gruppe III vom 1. - 14.Tag p.p. Progesteron in unterschiedlichen Dosen:

IIIa (N = 14): 0,0001 mg

IIIb (N = 14): 0,001 mg

IIIc (N = 17): 0,025 mg

Gruppe IV vom 1. - 14.Tag p.p. diesselben Mengen an Progesteron wie in Gruppe III:

IVa (N = 17): 0,0001 mg

IVb (N = 28): 0,001 mg

IVc (N = 26): 0,025 mg

Zusätzlich erhielten diese Tiere am 15., 16. und 17.Tag p.p. jeweils eine Injektion von 0,1 mg TP.

Unbehandelte Kontrolltiere standen in ausreichender Zahl zur Verfügung.

20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on wurde von den Firmen Schering und Sigma bezogen und lag in kristalliner Form vor. Es wurde zuerst mit einem Ultrathorax, dann durch Ultraschall zerkleinert und anschließend in 0,9%iger Kochsalzlösung suspendiert. Vor jeder Injektion wurde die Suspension aufgeschüttelt. Das jeweils injizierte Volumen betrug 0,05 ml.

Progesteron wurde von der Firma Schering in Form von Proluton^{R} (Zus.: 10 mg Progesteron in 1 ml) bezogen und zur weiteren Verarbeitung in Sesamöl verdünnt. Das jeweils injizierte Volumen betrug ebenfalls 0,05 ml.

Am 60.Lebenstag wurden die Tiere getötet und autopsiert. Die Ovarien wurden histologisch untersucht.

III. ERGEBNISSE

Histologische Untersuchung der Ovarien:

Bei der histologischen Untersuchung fanden sich in den Ovarien aller Tiere, die mit 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on behandelt wurden, zahlreiche Corpora lutea. Dabei ergab sich kein Unterschied zwischen den Tieren, die nur mit 20α-hydroxy-4-pregnen-3-on behandelt worden waren (Gruppe Ia-c; Abb. 1 - 3) und den

Tieren, die am 15., 16. und 17.Tag post partum zusätzlich Testosteronpropionat erhielten (Gruppe IIa-c; Abb. 4 - 6). Jedes Tier wies zahlreiche Corpora lutea auf.
Auch bei den Tieren, die ausschließlich mit Progesteron in unterschiedlichen Dosen behandelt wurden, fanden sich in allen Ovarien regelrecht entwickelte Corpora lutea (Gruppe IIIa-c; Abb. 7 - 9). Die Tiere, die zusätzlich zum Progesteron am 15., 16. und 17.Tag p.p. Testosteronpropionat erhielten, zeigten dagegen ein unterschiedliches Bild. Und zwar konnten in allen drei Gruppen bei einem Teil der Tiere überhaupt keine Corpora lutea nachgewiesen werden, dafür aber zystische Follikel (Abb. 10 - 12). Dieser Anteil betrug bei der Gruppe, die lediglich mit 0,0001 mg Progesteron behandelt wurde, 47% (Gruppe IVa).
In den Gruppen, die mit 0,001 mg (Gruppe IVb) oder mit 0,025 mg (Gruppe IVc) Progesteron/die behandelt wurden, betrug dieser Anteil 78% (Gruppe IVb), bzw. 77% (Gruppe IVc). Bei dem Rest der Tiere fanden sich zwar noch einzelne Corpora lutea, doch waren sie sehr klein und von der Umgebung weniger scharf abgegrenzt als in den Ovarien der vorausgegangenen Gruppen. Daneben existierten bereits zystische Follikel (Abb. 13 u. 14). Aufgrund dieses histologischen Bildes ist anzunehmen, daß bei diesen Tieren mit der Zeit sich ebenfalls ein komplettes anovulatorisches Syndrom entwickelt hätte.
Eine tabellarische Zusammenstellung der Untersuchungsergebnisse findet sich in den nachfolgenden Tabellen.

20α - Hydroxy - pregnen - 3 - on:

Versuchs-gruppe	Unter=gruppe	Dosis (1.–14. Tag) in mg	0,1 mg Tp (15.–17. Tag)	N	Ovarien ohne Corpora lutea	Ovarien mit Corpora lutea	Anovulations=rate in Prozent
I	I a	0,01	-	9	-	9	0
	I b	0,05	-	9	-	9	0
	I c	0,25	-	10	-	10	0
II	II a	0,01	+	13	-	13	0
	II b	0,05	+	10	-	10	0
	II c	0,25	+	9	-	9	0

Progesteron:

Versuchs-gruppe	Unter-gruppe	Dosis (1.–14. Tag) in mg	0,1 mg TP (15.–17. Tag)	N	Ovarien ohne Corpora lutea	Ovarien mit Corpora lutea	Anovulationsrate in Prozent
III	III a	0,0001	–	14	–	14	0
	III b	0,001	–	14	–	14	0
	III c	0,025	–	17	–	17	0
IV	IV a	0,0001	+	17	8	9	47
	IV b	0,001	+	28	22	6	78
	IV c	0,025	+	26	20	6	77

V. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, ob 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on (= 20α-Hydroxy-Progesteron), ähnlich wie Progesteron selbst, imstande sein könnte, die prägungsempfindliche Phase des Hypothalamus über einen bestimmten Zeitraum hinaus zu verlängern (siehe Einleitung). Zwei Gründe ließen eine solche Untersuchung aussichtsreich erscheinen:

1. Durch postnatale Gabe von niedrigen Dosen HCG war es gelungen, den Hypothalamus der weiblichen Ratte durch TP auch am 15.Tag noch so zu prägen, daß sich im geschlechtsreifen Alter eine anovulatorische Sterilität einstellte (NEUMANN, H.O. und BUCHHOLZ 1971). SCHRÖTER (1973) konnte beweisen, daß dieser Effekt über eine Stimulierung ovarieller Hormone vermittelt wird; anschließend versuchte er, diese HCG-Wirkung mit natürlicherweise im Ovar vorkommenden Hormonen nachzuahmen. Dabei schien lediglich das Progesteron eine HCG ähnliche Wirkung zu besitzen.

Allerdings wurden - im Gegensatz zur 100%igen Wirkung des HCG - nur 66% der Tiere steril. Da 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on bei der Ratte in beträchtlichen Mengen gebildet wird (TELEGDY 1963) - während des Zyklus sogar in weitaus höherem Ausmaß als das Progesteron (HASHIMOTO et al. 1968) - war es durchaus denkbar, daß dieses Progesteronderivat eine noch ausgeprägtere Reifungshemmung der für Androgen empfindlichen Hypothalamusstrukturen bewirken könnte als das Progesteron.

2. LABHSETWAR und WATSON (1973) berichten in einer Arbeit von einem steilen Anstieg des 20α-Hydroxy-Progesteron im Ovarvenenblut des mütterlichen Tieres 2 Tage vor der Geburt. Da eine Prägung durch Androgene zu diesem Zeitpunkt normalerweise nur durch wesentlich höhere Dosen TP als man sie zur postnatalen Androgenisierung braucht, erreichbar ist (FLERCO et al. 1967), warf sich die Frage auf, ob diesem pränatalen Anstieg des 20α-Hydroxy-Progesteron nicht die Bedeutung einer Schutzfunktion gegenüber einer "verfrühten" Androgenempfindlichkeit zukomme. Erst der abrupte Konzentrationsabfall der mütterlichen Hormone nach der Geburt würde dann beim Neugeborenen dieses charakteristische Reifestadium des Hypothalamus einleiten.

Sämtliche im Hinblick auf diese Vermutungen durchgeführten Versuche verliefen negativ. Keines der Tiere entwickelte eine Sterilität nach 14-tägiger Behandlung mit unterschiedlichen Mengen 20α-Hydroxy-Progesteron und anschließender TP-injektion. Da die verabreichten Mengen von Anfang an wegen der bekannten geringen Wirksamkeit des 20α-Hydroxy-Progesteron (s.u.) um ein Vielfaches höher lagen als die des Progesteron und die verwandten Dosen gleichzeitig in physiologischen bis überphysiologischen Bereichen lagen (LABHSETWAR und WATSON 1973), ist es unwahrscheinlich, daß 20α-Hydroxy-Progesteron unter natürlichen Bedingungen die oben genannten Funktionen haben könnte.

Jedoch ist es nicht auszuschließen, daß in noch höherer Dosierung eine Verlängerung der Prägungszeit erreichbar ist.

Eine zu schnelle Metabolisierung und eine dadurch bedingte zu kurze Wirkungsdauer des Hormons ist deshalb unwahrscheinlich, weil 20α-Hydroxy-Progesteron als Suspension subcutan verabfolgt wurde und somit ein nur langsam zu lösendes Depotpräparat darstellte. Ob dieser Mechanismus andererseits das Erreichen eines "Vollwirkspiegels" im Blut verhindert hat, läßt sich nicht ausschließen.
Weiterhin ist es denkbar, daß eine TP-injektion am 15.Tag deshalb unwirksam bliebe, weil eine mögliche anti-androgene Komponente des 20α-Hydroxy-Progesteron trotz eines noch prägbaren Hypothalamus die Wirkung des TP verhindern oder abschwächen könnte. Diesem Gesichtspunkt wurde insofern Rechnung getragen, als auch noch am 16. und 17.Tag TP gegeben wurde.
Dabei ist es unwahrscheinlich, daß 20α-Hydroxy-Progesteron über einen solchen Zeitraum hinweg noch wirksam ist. Am ehesten kann man die beobachtete Wirkungslosigkeit des 20α-Hydroxy-Progesteron auf die nur schwache gestagene Wirksamkeit dieser Substanz zurückführen:
So ist 20α-Hydroxy-Progesteron weder bei Mäusen (WIEST und FORBES 1964) noch bei Ratten (TALWALKER et al. 1966) schwangerschaftserhaltend. Auch die Nidation beim kastrierten Kaninchen fördert es nur wenig (RENNIE und DAVIES 1965).
Eine ebenfalls schwache Wirksamkeit zeigt 20α-Hydroxy-Progesteron bei anderen Gestagentesten. So beim Clauberg-, Hooker-Forbes- und Transformationstest (ZANDER et al. 1958). Auch die blutstillende Wirkung bei dysfuktionellen Blutungen,

das Auslösen einer Entzugsblutung und die Fähigkeit zur Menstruationsverschiebung sind nur schwach ausgeprägt (LAURITZEN 1966). Eine mögliche biologische Bedeutung des 20α-Hydroxy-Progesteron konnte bisher nur beim Kaninchen festgestellt werden, bei welchem dieses Hormon das Hauptgestagen darstellt (HILLIARD et al. 1961 u. 1963).

Nach Kopulation kommt es bei diesem Tier über eine LH-Ausschüttung zu einer raschen Synthese und Freisetzung von 20α-Hydroxy-Progesteron aus dem Ovar. Beim kastrierten und Östrogen-vorbehandelten Tier konnte diese LH-Ausschüttung durch subcutane Injektion von 20α-Hydroxy-Progesteron unmittelbar nach der Paarung verlängert oder erhöht werden (=positives feed back) (DORRINGTON und KILPATRICK 1966, HILLIARD et al. 1963 u. 1964).

Auch für andere Spezies, wie zum Beispiel die Ratte, gilt, daß das Enzym, das die Umwandlung von Progesteron in 20α-Hydroxy-Progesteron katalysiert, durch LH gefördert wird und auf diese Weise entscheidenden Einfluß auf die Höhe des 20α-Hydroxy-Progesteron-Spiegels gewinnt (WIEST et al. 1968, BAST et al. 1972).

Man stellt dabei eine umgekehrte Relation zwischen Enzymaktivität und dem Verhältnis Progesteron zu 20α-Hydroxy-Progesteron fest (KIDWELL und WIEST 1967). Vielleicht wird sogar eine Regulierung der Progesteronsynthese im Ovar über diese Umwandlung in einen nur schwach wirksamen Progesteronmetaboliten vorgenommen (WIEST et al. 1963). Der bei LABHSETWAR und WATSON (1973) beschriebene Anstieg des

20α-Hydroxy-Progesteron im Muttertier 2 Tage vor der Geburt mag in diesem Sinne mit der allerdings etwas später erfolgenden plötzlichen LH-Ausschüttung zusammenhängen, wobei der LH-Gipfel höchstwahrscheinlich die erste Ovulation nach der Geburt vorbereiten soll (HOFFMANN und SCHWARTZ 1965). Daß der 20α-Hydroxy-Progesterongehalt schon kurz vor dem LH Anstieg zunimmt, dürfte auf andere Faktoren zurückzuführen sein. So könnte zum Beispiel ein Zurückgehen der schwangerschaftserhaltenden Aktivitäten der Plazenta die 20α-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase stimulieren (WIEST et al. 1968).

20α-Hydroxy-Progesteron allein hatte in den Versuchen keine sterilisierende Wirkung und verhielt sich somit in diesem Punkt ganz wie Progesteron. Diese nicht sterilisierende Wirkung ist kaum verwunderlich, da der Rattenfetus diesem Hormon ja natürlicherweise in relativ hohen Mengen ausgesetzt ist (FAJER und BARRACLOUGH 1967, HASHIMOTO et al. 1968).

Auch beim menschlichen Festus ist dies der Fall: Neben Progesteron, das schon ab dem 2.Schwangerschaftsmonat im Plazentagewebe nachweisbar ist (ZANDER und MÜNSTERMANN 1956), fand man auch 20α-Hydroxy-Progesteron und 20β-Hydroxy-Progesteron (ZANDER et al. 1958 u. 1957). Man nimmt dabei an, daß aus mütterlichem Progesteron durch Vermittlung einer 20α-Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase 20α-Hydroxy-Progesteron im Feten entsteht, was u.a. darin zum Ausdruck kommt, daß das 20α-Hydroxy-Progesteron in den Nabelarterien höher konzentriert ist als in der Nabelvene (RUNNEBAUM und ZANDER 1962).

Das über die Nabelarterien zur Plazenta zurückkehrende 20α-Hydroxy-Progesteron wird hier erneut in das stärker wirksame Progesteron umgewandelt (PALMER et al. 1966), das nun wieder in den fetalen Kreislauf eingeschleust werden kann.
Ein anderes, beim Menschen ebenfalls natürlich vorkommendes Gestagen, das 17α-Hydroxy-Progesteron, hat dagegen im Tierversuch eine gewisse sterilisierende Wirkung (WERNER).
BLOCH et al. (1965) gelang der Nachweis, daß fetale Ovarschnitte, die in Organkulturen gehalten wurden, imstande sind, Progesteron in 17α-Hydroxy-Progesteron umzuwandeln. Die etwas älteren Befunde von RUNNEBAUM und ZANDER (1962), daß 17α-Hydroxy-Progesteron in den Nabelarterien höher konzentriert ist als in der Nabelvene, deutet auf eine auch in vivo stattfindende Produktion dieses Hormones hin.
Es wäre interessant zu untersuchen, in welcher Konzentration 17α-Hydroxy-Progesteron zum mutmaßlichen Zeitpunkt der Hypothalamusprägung, die beim Menschen wahrscheinlich intrauterin erfolgt (ABRAMOVICH 1973), im Feten vorhanden ist und ob möglicherweise eine Störung im Stoffwechsel dieses Hormones die geschlechtsspezifische Differenzierung des Hypothalamus pathogen verändern könnte.
Die Versuche mit Progesteron bestätigen die Ergebnisse von SCHRÖTER (1973). Durch Gabe dieses Hormones gelang es, auch noch am 15.Tag durch TP-injektion bei einem Großteil der Tiere im geschlechtsreifen Alter eine anovulatorische Sterilität zu erzeugen. Dies bedeutet, daß Progesteron die Empfindlichkeit bestimmter Hypothalamusareale gegenüber Andro-

geneinflüssen verlängern und damit die Reifung zum Androgen-unempfindlichen Stadium verzögern kann. Allerdings ist diese reifungshemmende Wirkung des Progesterons nicht über beliebig lange Zeit hin aufrechtzuerhalten.

Es erhebt sich die Frage nach der möglichen biologischen Bedeutung dieser experimentell erreichbaren Progesteron-wirkung. Dabei ist zu unterscheiden zwischen der anti-androgenen und der reifungsverzögernden Wirkungskomponente. So konnte SCHRÖTER (1973) bei einer bestimmten Dosis Progesteron zwar die normale Reifung des Hypothalamus verhindern, nicht aber die sterilisierende des TP, wenn es am 5. Tag gegeben wurde. Eine anti-androgene Wirksamkeit scheint bei Progesteron erst in hohen Dosen zu bestehen (KINCL und MAQUEO 1965, CAGNONI et al. 1965).

Es ist denkbar, daß der mit der Geburt abfallende Progesteron-spiegel in der neugeborenen Ratte die androgen-empfindlichen Rezeptoren im Hypothalamus "freigibt" und dem Einfluß exogener oder endogener Androgene zugänglich macht. Der Abfall dieses Hormons würde gleichzeitig die zeitlich begrenzte Androgenempfindliche Phase des Hypothalamus einleiten. Dieses prägbare Zeitintervall nun kann experimentell durch Progesteron-gaben an das neugeborene Tier verlängert werden.

Die mögliche biologische Bedeutung dieses hypothetischen Mechanismus könnte darin liegen, daß der fetale Hypothalamus des weiblichen Tieres, der gegen Ende der Schwangerschaft bereits potentiell prägbar ist, gegen mögliche mütterliche, androgen wirksame Metabolite geschützt wäre, um erst nach der

Geburt sich unbeeinflußt in weiblicher Richtung zu differenzieren. Daß bereits kurz vor der Geburt durch sehr hohe (FLERCO et al. 1967) oder intraamniotische (FELS und BOSCH 1971) Dosen TP eine anovulatorische Sterilität erzeugt werden kann, muß kein Widerspruch zur obigen Hypothese darstellen. Da das Progesteron im Muttertier wenige Tage vor der Geburt steil abfällt (HASHIMOTO et al. 1968, LABHSETWAR und WATSON 1973), ist es denkbar, daß die noch verbleibende Progesteronkonzentration für den Schutz der potentiell prägbaren Hypothalamusrezeptoren gegenüber relativ hohen Androgenmengen nicht mehr ausreicht. Diese Möglichkeit, mit hohen Dosen TP kurz vor der Geburt schon ein späteres anovulatorisches Syndrom zu erzeugen, läßt an eine kompetitive Verdrängung der Progesteron- durch die Androgenmoleküle denken.
Die Strukturähnlichkeit dieser beiden Substanzen käme dieser Annahme noch entgegen. Um allerdings die Hypothese von der schützenden Rolle des Progesteron weiter zu untersuchen, müßte man die perinatalen Hormonkonzentrationen im Feten - und nicht wie bisher im Muttertier - messen und durch gezielte Hormonapplikation experimentell zu verändern suchen.

Bei allen Untersuchungen an Tieren und bei der Interpretation der Ergebnisse muß man sich fragen, inwieweit diese auch auf höher entwickelte Säuger zutreffen, insbesondere auf den Menschen. Je weiter die untersuchte Tierart phylogenetisch vom Menschen entfernt ist, desto vorsichtiger muß man mit der Konstruktion mutmaßlicher Analogien sein. Selbst ein dem Menschen in der Evolution so nahestehendes Tier wie der Affe

kann ihn im Experiment nicht ersetzen. Lediglich die Wahrscheinlichkeit, daß ein Analogieschluß zutrifft, wird in diesem Falle größer. Im folgenden und abschließenden Teil der Diskussion können daher die methodischen Schwierigkeiten einer Einbeziehung des Menschen in die schon bekannten physiologischen und pathphysiologischen Mechanismen nur kurz umrissen, aber keinesfalls abgeklärt werden.

Daß die durch Hormone beeinflußte Differenzierung der Sexualzentren im Hypothalamus besonders intensiv bei Nagern (Ratten, Mäusen und Hamstern) erforscht wurde, ist nicht nur dem Umstand zu danken, daß diese Tiere leicht zu züchten sind, sowie billig und anspruchslos zu halten sind. Sie boten sich auch deshalb an, weil bei ihnen der Beginn der prägbaren Phase mit der Geburt zusammenfällt, und somit die Tiere Untersuchungen und Manipulationen leicht zugängig sind.

Bei anderen, längertragenden Tierarten liegt der prägungsempfindliche Zeitraum nachgewiesenermaßen pränatal, z.B. beim Meerschweinchen (PHOENIX et al. 1970) oder beim Hund (NEUMANN et al. 1970). Da am Menschen selbst natürlich keine Versuche dieser Art vorgenommen werden können, ist das Vorhandensein eines durch Hormone prägbaren Sexualzentrums im Hypothalamus nicht direkt nachweisbar.

Jedoch lassen Vergleiche mit anderen höheren Säugern, insbesondere den Affen, vermuten, daß auch der Hypothalamus des Menschen - in welchem Ausmaß ist allerdings völlig unbekannt - durch Hormone noch während der Fetalzeit beeinflußt werden könnte. Neben den möglichen organischen und physiologischen

Folgen und deren denkbaren Störungen interessiert in diesem Zusammenhang vor allem die Frage, ob auch spezifische Verhaltensmuster durch pränatale Hormoneinflüsse auf das Zentralnervensystem hervorgerufen werden können. Experimentelle Untersuchungen legen solche Überlegungen nahe.
Im Tierversuch nämlich konnte DÖRNER (1971) bei männlichen wie weiblichen Ratten durch neonatale Zufuhr bzw. Entzug von Testosteron gegengeschlechtliches Sexualverhalten auslösen. Es war ihm somit möglich, bei dieser Spezies ein experimetelles homosexuelles Verhalten zu erzeugen. PERETZ et al. (1971) injizierten weiblichen Rhesusaffenfeten vom 40. bis zum 90. Schwangerschaftstag Testosteron. Diese Tiere wiesen im geschlechtsreifen Alter Veränderungen an den äußeren Genitalien auf, zeigten männliches Sexual- und Sozialverhalten und kamen verspätet - jedoch zum selben Zeitpunkt wie normale Männchen - in die Pubertät.
ABRAMOVICH (1973) untersuchte das Nabelschnurblut menschlicher Feten und stellte fest, daß bei den männlichen Feten von der 12. bis zur 18. Woche acht mal soviel Testosteron vorhanden war wie bei den weiblichen. Anatomisch entsprach diesem Befund eine Leydig-Zellen Hyperplasie. In der Mitte und am Ende der Schwangerschaft war dieser Unterschied nicht mehr ausgeprägt. Der Testosterongipfel fiel mit der Ausbildung der äußeren Geschlechtsorgane zusammen (CLARA 1966) und blieb noch einige Zeitdarüber hinaus bestehen.
Geht man davon aus, daß die bei den Säugern beobachtete zeitliche Reihenfolge der sexualhormonabhänigen Differenzierungs-

vorgänge, nämlich 1. Geschlechtsgänge, 2. äußere Genitalien und 3. Hypothalamusprägung, auch für den Menschen gilt, kann man eine Prägung des menschlichen Hypothalamus zwischen der 14. und der 18. Woche unmittelbar nach der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane annehmen.
Außerdem fand ABRAMOVICH (1973) im fetalen Hypothalamus nach Verabreichung von radioaktiv markiertem Testosteron in der 16.Woche eine erhöhte Radioaktivität. Innerhalb der Grenzen der Analogie darf man also auch beim menschlichen, männlichen Feten eine physiologische Beeinflussung des Hypothalamus durch Testes-eigenes Testosteron annehmen.

Zur Klärung der Frage, welche Folgen pränatales Testosteron bei menschlichen, weiblichen Feten haben kann, ist man auf unfreiwillige Experimente und die Beobachtung klinischer Krankheitzustände angewiesen. Das unfreiwillige Experiment fand in den fünfziger Jahren in den Vereinigten Staaten statt, als Frauen zur Verhütung eines abortus imminens Nortestosteron-derivate erhielten. Dies sind Progestagene mit einer unterschwelligen Androgenpotenz. Ein entsprechender Krankheitszustand findet sich beim angeborenen adrenogenitalen Syndrom (AGS).
Hier hat ein Enzymdefekt im Nebennierenrindenstoffwechsel eine Überproduktion von Testosteron zur Folge und setzt somit den fetalen Organismus schon frühzeitig hohen Konzentrationen dieses Hormons aus.
In beiden Fällen wurden bei den neugeborenen Mädchen mehr oder weniger ausgeprägte Virilisierungserscheinungen am äußeren

Genitale als Zeichen einer pränatalen Testosteronexposition beobachtet.

MONEY und EHRHARDT (1972) gingen der Frage nach, inwieweit dieser Androgeneinfluß Folgen für das spätere Verhalten dieser Mädchen gehabt hat. Alle Mädchen, die von den Autoren getestet wurden, waren nach der Geburt chirurgisch wieder 'feminisiert' worden, die Säuglinge mit einem AGS wurden mit Corticoiden substituiert. Obwohl diese Kinder, geschlechtsentsprechend aussehend, auch als Mädchen erzogen wurden, zeigten sie ein abweichendes Verhalten im Vergleich mit gleichaltrigen Geschlechtsgenossinen: Sie bevorzugten wilde Spiele ('tomboyism'), zeigten ein gesteigertes Geltungsbedürfnis, legten mehr Wert auf praktische als auf adrette Kleidung, spielten nicht mit Puppen, sondern lieber mit Autos, Wagen, Gewehren usw. Älteren Mädchen war auf Befragen Beruf und Karriere wichtiger als Ehe und Familie; ein Interesse für das andere Geschlecht entwickelte sich später als bei den gleichaltrigen Mädchen. Der IQ lag durchschnittlich höher als bei der Vergleichsgruppe.

DALTON (1973) dagegen berichtet von durchschnittlich besseren Schulleistungen bei Kindern Progesteron behandelter Mütter. Falls in der Schwangerschaft gegebene Progestagene eine positive Wirkung auf die spätere Intelligenz des Kindes haben (was noch genauer untersucht werden müßte), scheint dieser Effekt jedoch nicht von der androgenen Komponente des verwendeten Präparates abzuhängen. Anzeichen für weibliche Homosexualität ließen sich in der Studie von MONEY und EHR-

HARDT bei den unmittelbar nach der Geburt 'korrigierten' Mädchen nicht feststellen.
Lediglich bei Frauen mit einem AGS, die vor dem Aufkommen der Corticosteroid-Therapie die Geschlechtsreife erreicht hatten, berichteten 10 von 23 von bisexuellen Träumen, 3 von diesen 10, sowie eine weitere Frau von bisexuellen Erfahrungen.
Doch darf man bei diesen Befunden nicht außer Acht lassen, daß der männliche Habitus dieser Frauen vor der Corticosteroid-Behandlung eine entscheidende Rolle für das Geschlechtsverhalten und die Geschlechtsidentität gespielt haben mag.
Weiter wurde beobachtet, daß Mädchen mit einem AGS relativ häufig etwas später in die Pubertät eintraten, jedoch fast immer normale Ovarialzyklen hatten. (Vergl. die Befunde von PERETZ et al. 1971 bei Rhesusaffen, s.o.).
Selbst Frauen, die erst im geschlechtsreifen Alter mit Corticoiden substituiert worden waren, entwickelten nach kurzer Zeit einen normalen Zyklus; 13 von 23 heirateten, einige bekamen Kinder.
Die Untersuchungen von MONEY und EHRHARDT sind deshalb so interessant, weil die untersuchten Kinder, obwohl sie als Mädchen erzogen wurden, ein Verhalten entwickelten, daß eher für 'männlich' als für 'weiblich' gilt. Sie verhielten sich also in manchen Dingen gegen den Erwartungsdruck, typische Mädchen sein zu müssen.
In diesem Fall kann man also mit Vorsicht eine pränatale Be-

einflussung höherer Gehirnabschnitte durch Hormone annehmen. Welchen entscheidenden Beitrag die Erziehung zur Ausbildung eines 'typisch männlichen' oder 'typisch weiblichen' Verhaltens leistet, verdeutlichen zwei von MONEY und EHRHARDT geschilderte Fälle:

2 männliche Säuglinge, die im frühesten Lebensalter durch Unfall ihren Penis verloren hatten, wurden chirurgisch zu Mädchen gemacht und sollten auch später durch entsprechende Hormone substituiert werden. Diese 'Mädchen' zeigten nun im Laufe ihrer Entwicklung immer ausgeprägteres 'weibliches' Verhalten, obwohl sie doch pränatal physiologischerweise hohen Testosteronkonzentrationen ausgesetzt gewesen waren. Durch Gespräche mit den Eltern erfuhren die Autoren, daß Mutter und Vater sich nach der Geschlechtsänderung gegenüber dem Kind in charakteristischer Weise anders verhielten als zuvor.

Dieser Erziehungsfaktor macht es auch zum Beispiel unmöglich, bei der testikulären Feminisierung - einer genetisch bedingten Unfähigkeit zur Testosteronverwertung-zu entscheiden, ob dem beobachteten femininen Verhalten eine fehlende Prägung des Hypothalamus, eine geschlechtsspezifische Erziehung oder eine Mischung aus beidem zugrundeliegt; denn da diese genetisch männlichen Kinder schon bei der Geburt wie Mädchen aussehen, werden sie in der Regel auch als Mädchen erzogen.

YALOM (1973) untersuchte 6 und 16 Jahre alte Knaben, deren Mütter wegen eines die Schwangerschaft gefährdenden Diabetes mit einer Östrogen-Gestagenverbindung behandelt worden

waren. Diese Knaben schienen durchschnittlich weniger aggressiv, geltungsbeanspruchend und körperlich aktiv zu sein. Aber auch hier konnte nicht ausgeschlossen werden, daß andere Variable dieses Verhalten hervorriefen. So wäre es z.B. denkbar, daß die diabetischen Mütter, die risikoreiche Schwangerschaft in Erinnerung, sich den Kindern gegenüber 'overprotective' verhielten.

Abschließend läßt sich also sagen, daß beim Menschen Testosteron bzw. dessen Fehlen mit Sicherheit nur die Entwicklung der Geschlechtsgänge und Geschlechtsorgane beeiflussen kann. Ein bleibender Einfluß von Hormonen auf das fetale Hirn kann zwar aufgrund von Analogieschlüssen, Experimenten und klinischen Beobachtungen angenommen werden, bleibt aber nach wie vor eine Hypothese.

Einflüsse von Elternhaus und Gesellschaft machen es in vielen Fällen unmöglich, zwischen angeborenem und anerzogenem Verhalten zu unterscheiden.

Das bei niederen Säugern durch Verabreichung von Testosteron in der sensiblen Phase des Hypothalamus auslösbare anovulatorische Syndrom scheint beim Menschen nicht so leicht aufzutreten.

V. ABBILDUNGEN

Abb. 1: Ovar eines Tieres, das vom 1. - 14.Tag p.p. mit 0,01 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on behandelt wurde.

Abb. 2: Ovar eines Tieres, das vom 1. - 14.Tag mit 0,05 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on behandelt wurde.

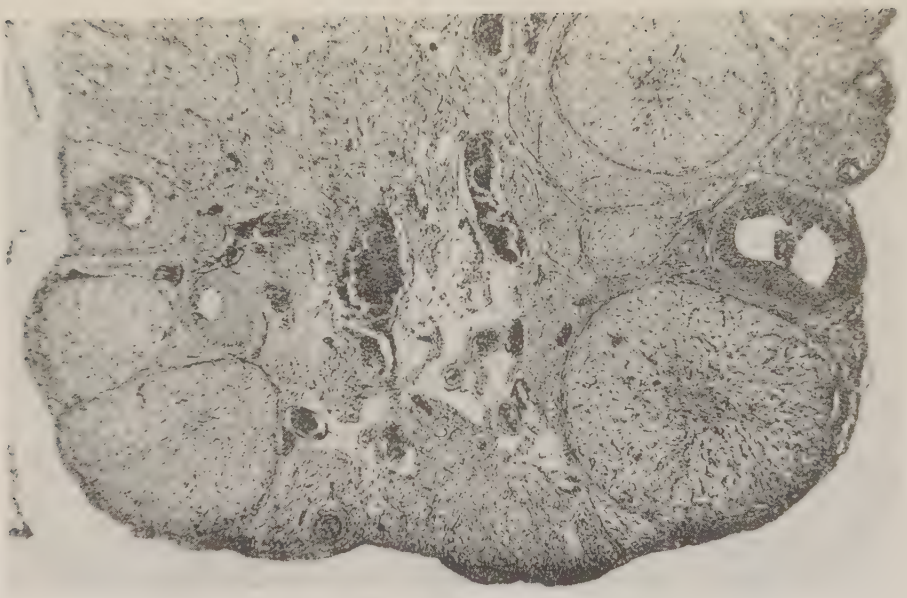

Abb. 3: Ovar eines Tieres, das vom 1. - 14.Tag p.p. mit 0,25 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on behandelt wurde.

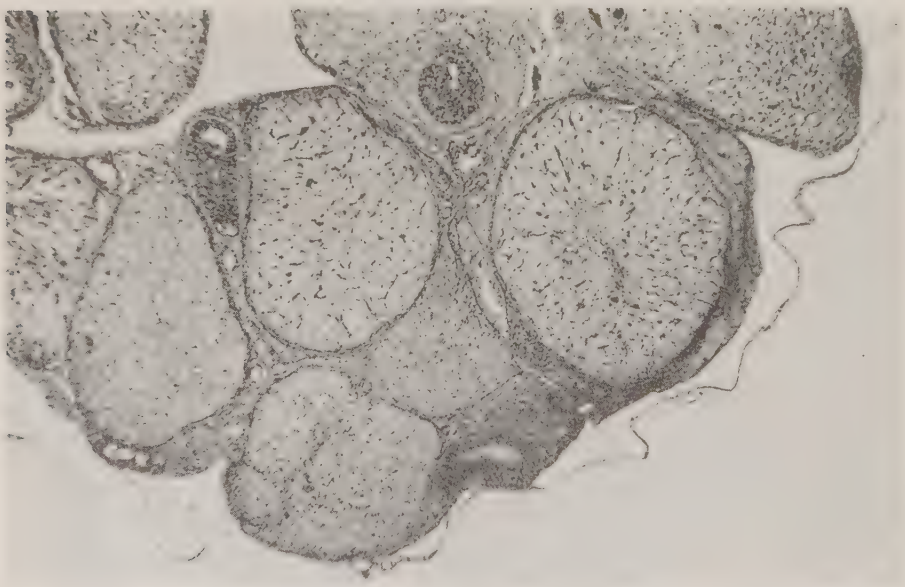

Abb. 4: Ovar eines Tieres, das vom 1. - 14.Tag p.p. mit 0,01 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

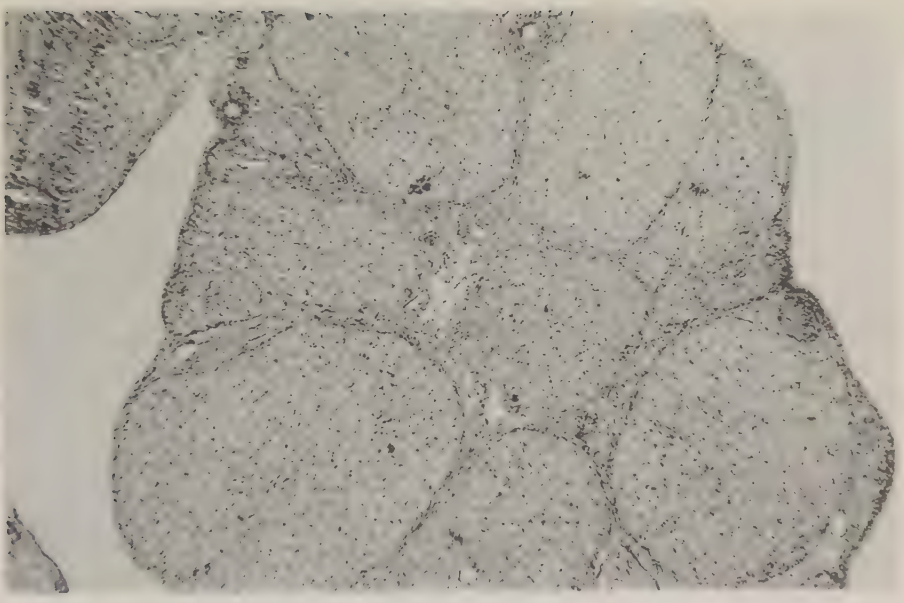

Abb. 5: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,05 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

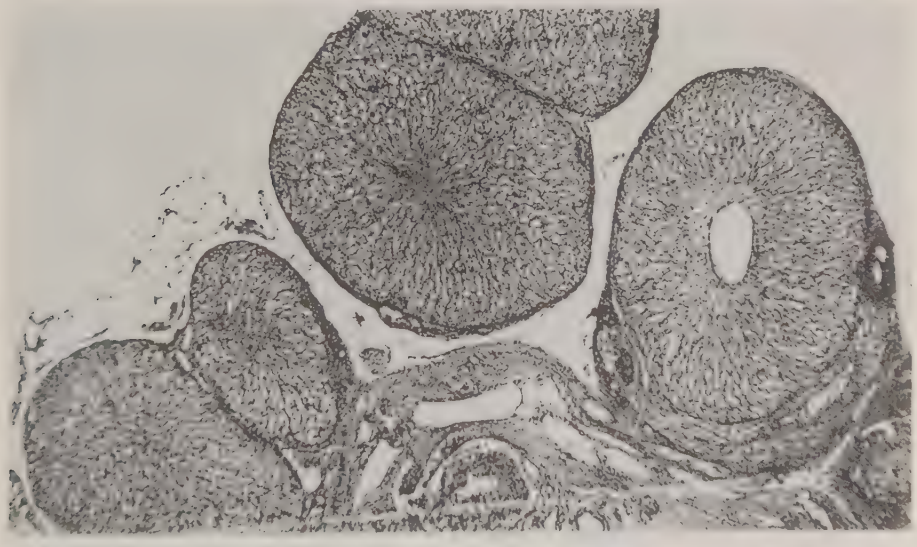

Abb. 6: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,25 mg 20α-Hydroxy-4-pregnen-3-on und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

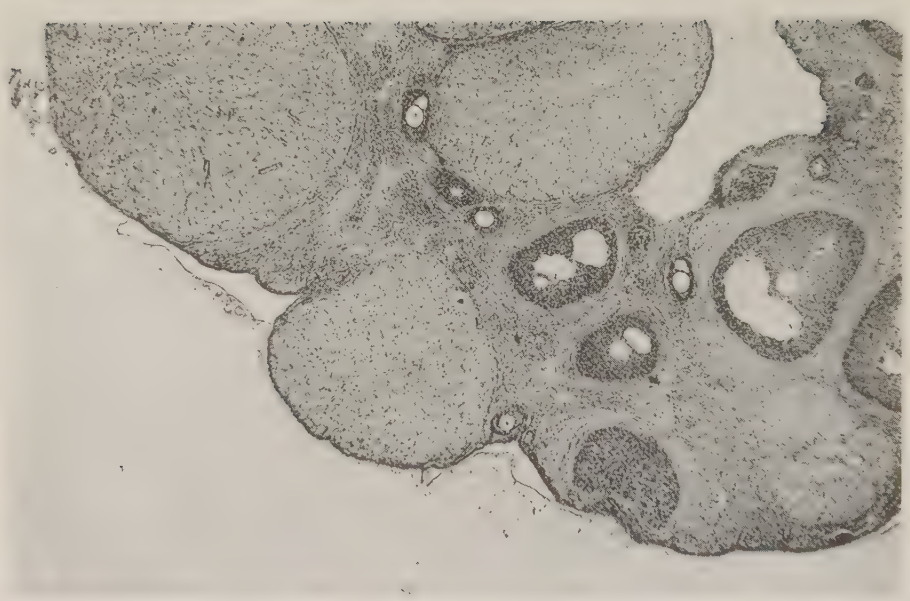

Abb. 7: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,0001 mg Progesteron behandelt wurde.

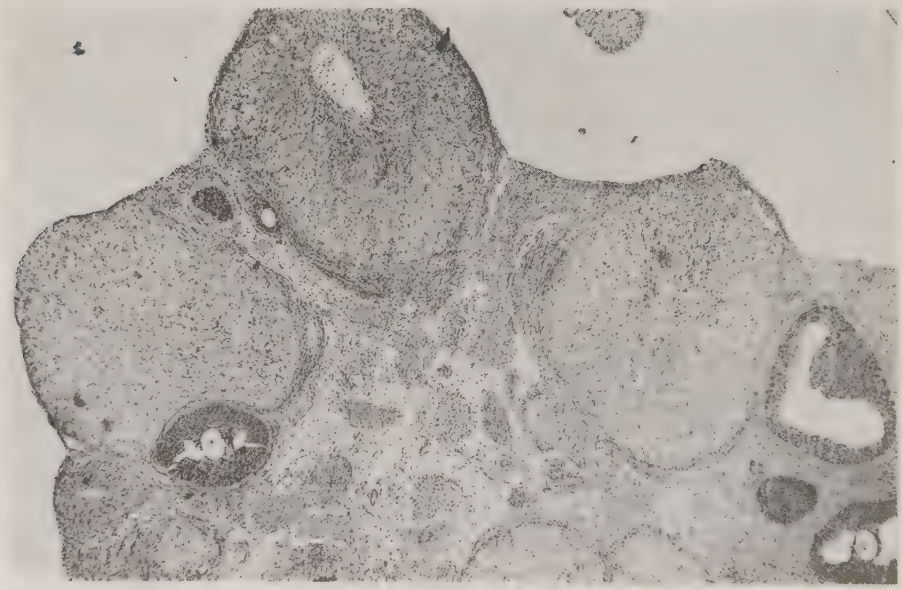

Abb. 8: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,001 mg Progesteron behandelt wurde.

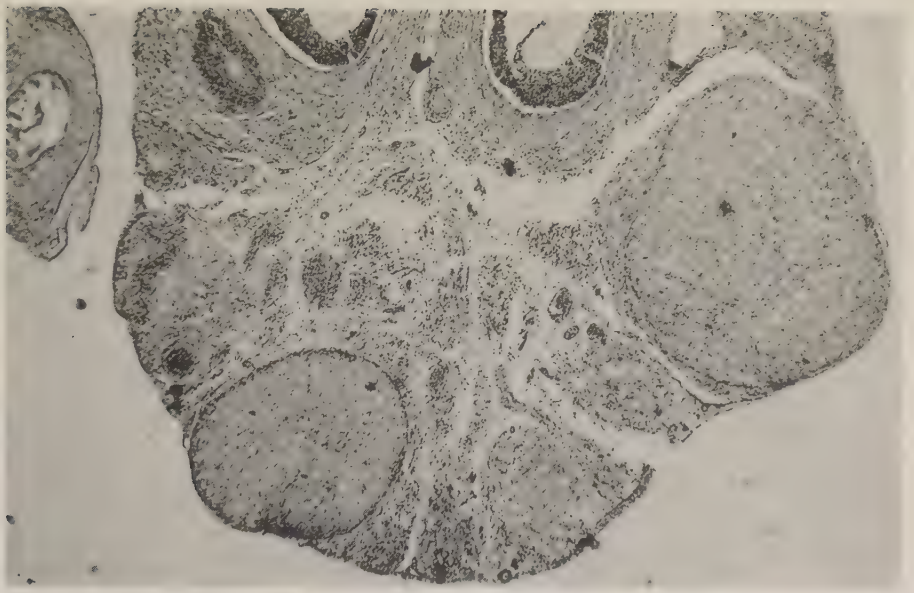

Abb. 9: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,025 mg Progesteron behandelt wurde.

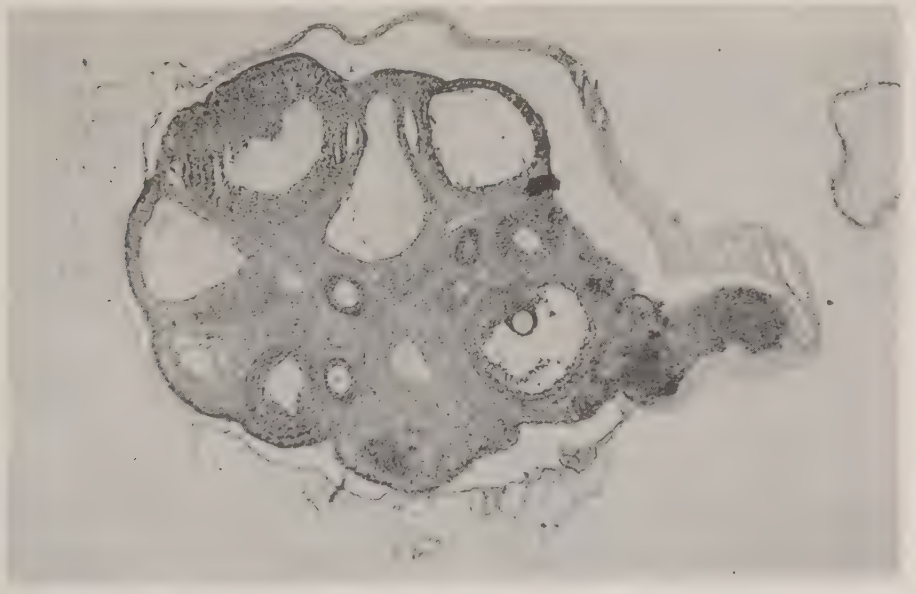

Abb. 10: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,0001 mg Progesteron und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

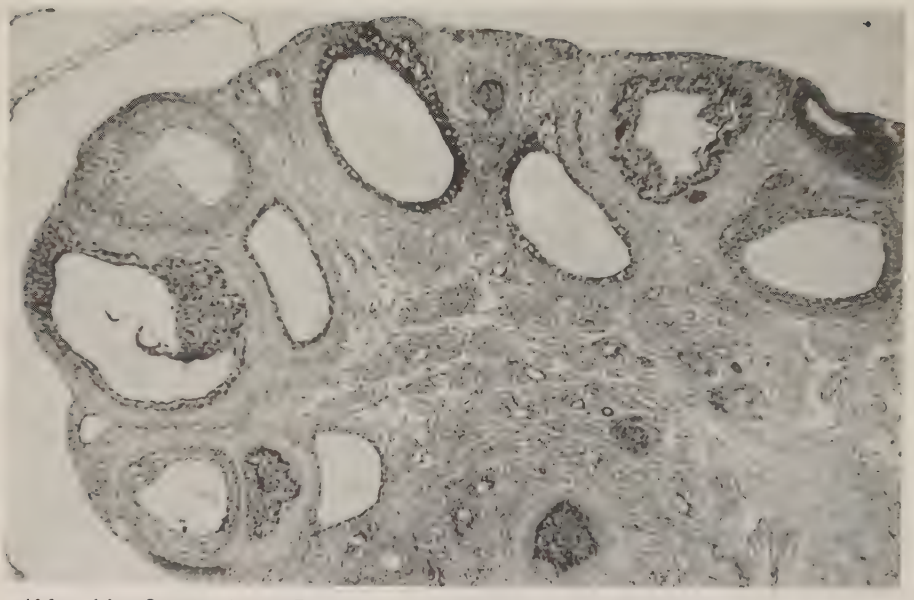

Abb. 11: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. 0,001 mg Progesteron und vom 15.-17.Tag p.p. 0,1 mg TP erhielt.

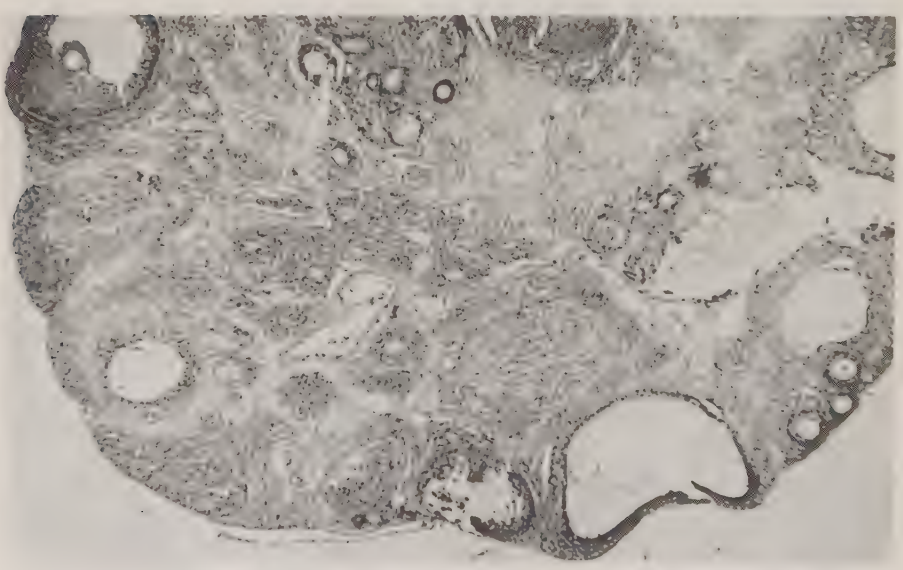

Abb. 12: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. 0,025 mg Progesteron und vom 15.-17.Tag p.p. 0,1 mg TP erhielt.

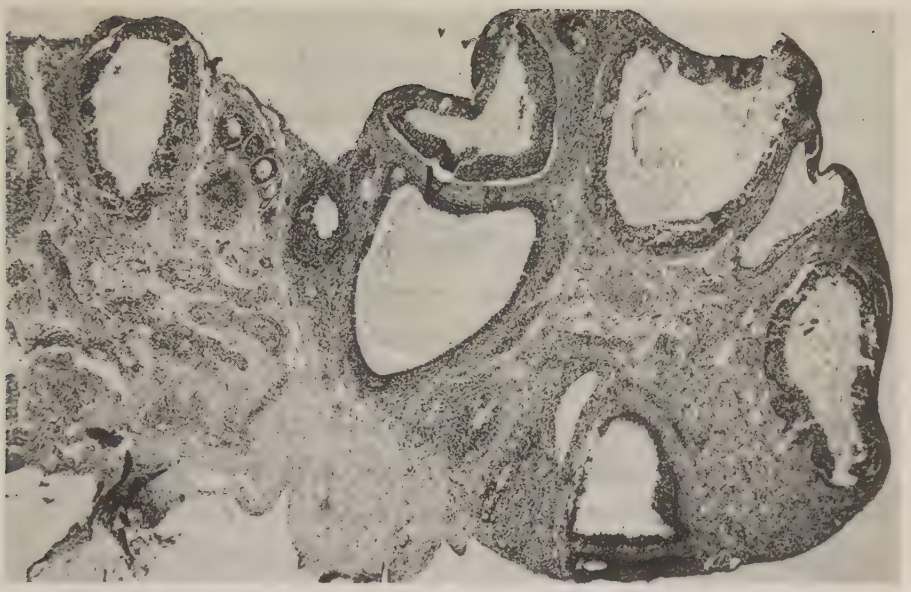

Abb. 13: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,0001 mg Progesteron und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

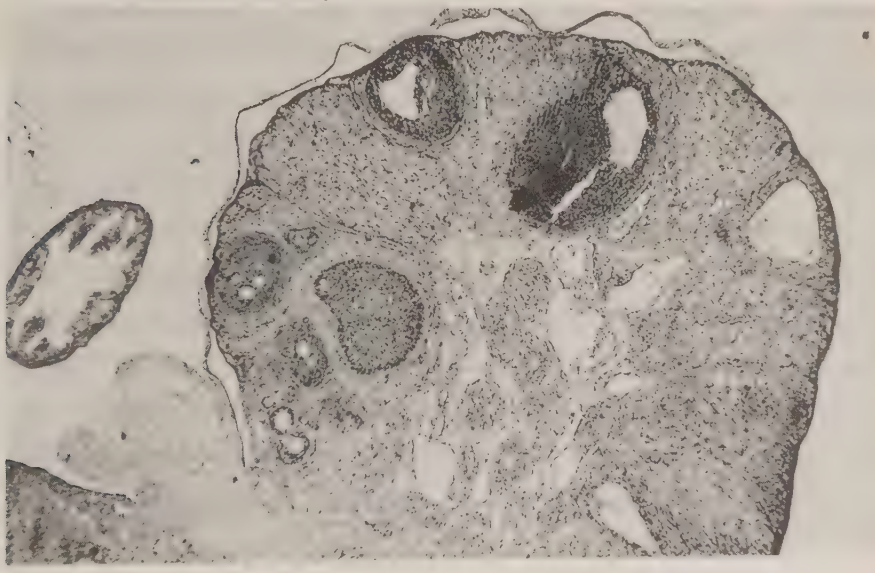

Abb. 14: Ovar eines Tieres, das vom 1.-14.Tag p.p. mit 0,001 mg Progesteron und vom 15.-17.Tag p.p. mit 0,1 mg TP behandelt wurde.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch Experimente an der Ratte ist seit langem schon bekannt, daß die für das weibliche Tier charakteristische zyklische Gonadotropinausschüttung, welche eine unerläßliche Vorbedingung für Ovulation und Gelbkörperbildung darstellt, durch Hormongaben verändert werden kann.
Injiziert man neugeborenen Rattenweibchen ausreichend hohe Dosen Testosteron, so entwickelt sich im geschlechtsreifen Alter eine tonische Gonadotropinausschüttung, wie man sie normalerweise beim männlichen Tier vorfindet. Die Folge davon ist eine anovulatorische Sterilität, die histologisch vor allem durch polyzystische Ovarien, in denen keine Gelbkörper zu finden sind, gekennzeichnet ist.
Diese Wirkung ergibt sich jedoch nur, wenn das Testosteron innerhalb der ersten zehn Tage nach der Geburt gegeben wird; später appliziert, hat es keine Wirkung mehr auf das sich im Hypothalamus entwickelnde zyklische Gonadotropinausschüttungmuster.
Jedoch gelang es, durch postpartale Injektion von HCG diesen prägungsempfindlichen Intervall zu verlängern. In einer weiteren Arbeit konnte gezeigt werden, daß dies nicht auf eine direkte Wirkung des HCG zurückzuführen war, sondern über eine Freisetzung ovarieller Hormone geschah.
In nachfolgenden Experimenten schien vor allem Progesteron das prägungsempfindliche Intervall verlängern zu können. Da dies jedoch nur in 66% der Fälle und nicht, wie bei der HCG-

Gabe, zu 100% möglich war, untersuchte diese Arbeit, ob ein anderes, im Rattenovar in hoher Konzentration gebildetes Progesteronderivat, das 20α-hydroxy-4-pregnen-3-on, eine noch ausgeprägtere Wirkung haben könnte.
Dieses Hormon wurde in 3 verschiedenen Dosen über 14 Tage lang drei Populationen neugeborener Rattenweibchen injiziert. Anschließend wurde einem Teil jeder Gruppe Testosteron gegeben.
Die histologische Untersuchung der Ovarien nach 60 Tagen jedoch ergab keine Unterschiede zwischen den Tieren der Teilgruppen. Alle Ovarien enthielten reichlich Gelbkörper. Somit muß eine das Androgen-empfindliche Intervall verlängernde Wirkung von 20α-hydroxy-4-pregnen-3-on verneint werden.
Diese negativen Ergebnisse sind wohl unter anderem auch auf die schwache gestagene Wirksamkeit des getesteten Hormons zurückzuführen.
Dagegen bestätigte der analog dazu ausgeführte Versuch mit Progesteron die bereits oben erwähnten Ergebnisse. Neugeborene Rattenweibchen, die über 14 Tage lang Progesteron und anschließend Testosteron erhielten, entwickelten, war die Progesterondosis nur genügend hoch, polyzystische Ovarien ohne Gelbkörper in 77% bzw. 78% der Fälle.
Somit ist es wahrscheinlich, daß die HCG Wirkung doch vor allem über eine Freisetzung von Progesteron zustande kommt. Daß bei Gabe von Progesteron keine vollständige Anovulationsrate erreicht werden kann, mag an methodischen Mängeln liegen. Die biologische Bedeutung dieser Befunde könnte darin

bestehen, daß Progesteron, das im mütterlichen Ovar ja reichlich gebildet wird, den weiblichen Feten vor einer intrauterinen Androgenisierung durch mütterliche Stoffwechselprodukte schützt und erst mit seinem Konzentrationsabfall nach der Geburt das prägungsempfindliche Intervall eingeleitet würde.

Auf höhere Säugetiere, und insbesondere den Menschen, lassen sich die gefundenen Ergebnisse nur unter großen Vorbehalten übertragen.

VII.LITERATURVERZEICHNIS

ABRAMOVICH, D.R., ROWE, P.:
Foetal plasma testosterone levels at mid-pregnancy and at term: relationship to foetal sex.
J.Endocr. 56, 621 (1973)

ARAI, Y., GORSKI, R.A.:
Critical exposure time for androgenization of the rat hypothalamus determined by antiandrogen injection.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 127, 59o (1968)

ARAI, Y.:
Suppression of oestradiol secretion and luteinising - hormone release during oestrogen-progestagen oral contraceptive therapy.
Science, N.Y. 181, 189 (1972)

BARNEA, A., LINDNER, H.R.:
Short-term inhibition of macromolecular synthesis and androgen induced sexual differentiation of the rat brain.
Brain Res. 45, 479 (1972)

BARRACLOUGH, C.A., LEATHEM, J.H.:
Infertility induced in mice by a single injection of testosterone propionate.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 85, 673 (1954)

BARRACLOUGH, C.A., LEATHEM, J.H.:
Influence of age on the response of male mice to testosterone propionate.
Anat.Rec. 134, 239 (1959)

BARRACLOUGH, C.A., GORSKI, R.A.:
Evidence that the hypothalamus is responsible for androgen-induced sterility in the female rat.
Endocrinology 68, 68 (1961)

BARRACLOUGH, C.A., YRARRAZAVAL, A., HATTON, R.:
A possible hypothalamic site of action of progesterone in the facilitation of ovulation in the rat.
Endocrinology 75, 838 (1964)

BAST, D., MELAMPY, R.M.:
Luteinizing hormone, prolactin and ovarian 20 -Hydroxy-steroid dehydrogenase levels during pregnancy and pseudo-pregnancy in the rat.
Endocrinology 91, 1499 (1972)

BLOCH, E., ROMNEY, S.C., KLEIN, M., LIPPIELLO, L., COOPER, P., GOLDRING, J.P.:
Steroid ovaries maintained in organ culture.
Proc.Soc.exp.Biol. (N.Y.) 119, 449 (1965)

BOGDANOVE, E.M.:
Selectivity of the effects of hypothalamic lesions on pituitary trophic hormone secretion in the rat.
Endocrinology 60, 689 (1957)

BROWN, J.B., KLOPPER, A., LORAINE, J.A.:
The urinary excretion of oestrogens, pregnanediol and gonadotrophins during the menstrual cycle.
J.Endocr. 17, 401 (1958)

BROWN-GRANT, K., MUNCK, A., NAFTOLIN, F., SHERWOOD, M.R.:
Effects of the administration of testosterone propionate alone or with phenobarbitone and of testosterone metabolites to neonatal rats.
Horm.Behav. 2, 173 - 182 (1971)

BUCHHOLZ, R., NOCKE, L., NOCKE, W.:
The influence of gestagens on the urinary excretion of pituitary gonadaotrophins, estrogens and pregnanediol in women in the postmenopause and during the menstrual cycle.
Int.J.Fertil. 9, 231 (1964)

BURGER, H.G., BROWN, J.B., CATT, K.J., HUDSON, B., STOCKIGT,J.:
Physiological studies on the secretion of human pituitary luteinizing hormone and gonadal steroids.
In: M.MARGOULIES: Protein and Polypeptide Hormones. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969, p.412

BYRNES, W.W., MEYER, K.R.:
The inhibition of gonadotrophic hormone secretion by physiological doses of estrogen.
Endocrinology 48, 133 (1951)

CAGNONI, M., FANTINI, F., MORACE, G., GHETTI, A.:
Failure of testosterone propionate to induce the "early androgen syndrome" in rats previously injected with progesterone.
J.Endocr. 33, 527 (1965)

CHOWERS, I., McCANN, S.M.:
Comparison of the effect of hypothalamic and pituitary im-

plants of estrogen and testosterone on reproductive system and adrenal of female rats.
Proc.Soc.exp.Biol.Med. 124, 260 (1967)

CLARA, M.:
Entwicklungsgeschichte des Menschen.
Thieme, Leipzig 1966

DALTON, K.:
Effects of pre-natal progesterone-(human).
In: Early human development, HUTT, S.J., HUTT, C. (eds)
73 (1973)

D'AMOUR, F.E.:
Further studies on hormone excretion during the menstrual cycle.
Amer.J.Obstet.Gynec. 40, 958 (1940)

DARRAH, H.K., McKINNON, P.CPB., ROGERS, A.W.:
Sexual differentiation in the brain of the neonatal rat.
J.Physiol.Lond. 218, 22 (1971)

DAVIDSON, J.M., SAWYER, C.H.:
Effects of localized intracerebral localization of oestrogen on reproductive function in the female rabbit.
Acta endocr. (Kbh) 37, 385 (1961)

DENEF, C.:
Differentiation of steroid metabolism in the rat and mechanism of neonatal androgen action.
Enzyme 15, 254 (1973)

DIBBELT, L., BUCHHOLZ, R.:
Beziehungen zwischen der Ausscheidung von Pregnandiol im mensuellen Zyklus und dem histologischen Bild des Endometriums sowie des Ovars.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 7, 604 (1953)

DÖCKE, F., DÖRNER, G.:
The mechanism of the induction of ovulation by oestrogens.
J.Endocr. 33, 491 (1965)

DÖCKE, F., DÖRNER, G.:
Experimentelle Untersuchungen zur Ovulationsauslösung mit Gonadotropinen und Östrogenen. 5.Mitt.Beeinflussung der östrogeninduzierten Ovulation durch Gestagene.
Zbl.Gynäk. 89, 1130 (1967)

DÖRNER, G.:
Sexualhormonabhängige Gehirndifferenzierung und Sexualität. Berlin 1971

DORRINGTON, J.H., KILPATRICK, R.:
Effects of pituitary of progestational hormon production by the rabbit ovary in vivo and in vitro.
J.Endocr. 35, 53 (1966)

DUFAU, M., CATT, K.J., DULMANIS, A., FULLERTON, M., HUDSON, B., BURGER, K.G.:
Suppression of oestradiol secretion and luteinizinghormone release during oestrogen-progestagen oral contrazeptive therapy.
Lancet, 271 (1970, I)

ERICSON, R.J., BAKER, V.F.:
Sexual receptivity and fertility of female rats that are in androgen induced persistent vaginal estrus.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 122, 88 (1966)

EVERETT, J.W.:
The restoration of ovulatory cycles and corpus luteum formation in persistent-estrous rats by progesterone.
Endocrinology 27, 681 (1940)

EVERETT, J.W.:
Further studies on the relationship of progesterone to ovulation and luteinization in the persistent-estrous rat.
Endocrinology 32, 285 (1943)

EVERETT, J.W.:
Central neural control of reproductive functions of the adenohypophysis.
Physiol.Rev. 44, 373 (1964)

FAJER, A.B., BARRACLOUGH, C.A.:
Ovarian secretion of progesterone and 20α-Hydroxypregn-4-en-3-one during pseudopregnancy and pregnancy in rats.
Endocrinology 81, 617 (1967)

FELS, E., BOSCH, L.R.:
Effect of prenatal administration of testosterone on ovarian function in rats.
Am.J.Obstet.Gynec. 111, 964 (1971)

FLERCO, B., BARDOS, V.:
Zwei verschiedene Effekte experimenteller Läsionen des Hypo-

thalamus auf die Gonaden.
Acta neuroveg. Wien 20, 248 (1959)

FLERCO, B., PETRUSZ, B., TIMA, L.:
On the mechanism of sexual differentiation of the hypothalamus.
Acta biol.hung. 18, 27 (1967)

GOLDMAN, A.S., BAKER, M.K., CHEN, J.C., WIELAND, R.G.:
Blockade of masculin differentiation in male rat fetuses by maternal injection of antibodies to testosterone-3-bovine serum albumin.
Endocrinology 90, 716 (1972)

GOLDMAN, B.D., QUADAGNO, D.M., SHRYNE, J., GORSKI, R.A.:
Modification of phallus development and sexual behaviour in rats treated with gonadotropin antiserum neonatally.
Endocrinology 90, 1025 (1972)

GORSKI, R.A., BARRACLOUGH, C.A.:
Adrenohypophyseal LH-content in normal, androgen-sterilized and progesterone-primed sterile female rats.
Acta endocrin. 39, 13 (1962)

GORSKI, R.A., BARRACLOUGH, C.A.:
Effects of low dosages of androgen on the differentiation of hypothalamic regulatory control of ovulation in the rat.
Endocrinology 73, 210 (1963)

GORSKI, R.A.:
Modification of ovulatory mechanisms by post-natal administration of estrogen to the rat.
Amer.J.Physiol. 205, 842 (1963)

GORSKI, R.A., WAGNER, J.W.:
Gonadal activity and sexual differentiation of the hypothalamus.
Endocrinology 76, 226 (1965)

GORSKI, R.A.:
Influence of age on the response of perinatal administration of a low dose of androgen.
Endocrinology 82, 1001 (1968)

GORSKI, R.A.:
Gonadal hormones and the perinatal development of neuroendocrine function. In: MARTINI und GANONG: Frontiers in Neuroendocrinology, 237 (1971)

GREER, M.A.:
The effect of progesterone on persistent vaginal estrus produced by hypothalamic lesions in the rat.
Endocrinology 53, 380 (1953)

HAHN, D.W., LAI, M.T., GREENSLADE, F.C.:
Induction of ovulatory cycles and preimplantive gestation in the androgen-sterilized female rat using synthetic LH-RH.
Fedn.Proc. 33, 221 (1974)

HALASZ, B., PUPP, L., UHLARIK, S.:
Hypophysiotropic area in the hypothalamus.
J.Endocr. 25, 147 (1962)

HALASZ, B., PUPP, L., UHLARIK, S., TIMA, L.:
Further studies on the hormone secretion of the anterior pituitary transplanted into the hypophysiotrophic area of

the rat hypthalamus.
Endocrinology 77, 343 (1965)

HALASZ, B., PUPP, L.:
Hormone secretion of the anterior pituitary gland after physical interruption of all nervous pathways to the hypophysiotrophic area.
Endocrinology 77, 553 (1965)

HALASZ, B., GORSKI, R.A.:
Gonadotrophic hormone secretion in female rats after partial or total interruption of neural afferents to the medial basal hypothalamus.
Endocrinology 80, 608 (1967)

HARRIS, G.W., LEVINE, S.:
Sexual differentiation of the brain and ist experimental control.
J.Physiol.Lond. 163, 42 (1962)

HARRIS, G.W.:
Sex hormones, brain development and brain function
Endocrinology 75, 627 (1964)

HASHIMOTO, I., HENRICKS, D.M., ANDERSON, L.L., MELAMPY, R.M.:
Progesterone and Pregn-4-en-20α-ol-one in Ovarian venous blood during various reproductive states in the rat.
Endocrinology 82, 333 (1968)

HAYASHI, S., GORSKI, R.A.:
Critical exposure time of androgenization by intracranial crystals of testosterone propionate in neonatal female rats.
Endocrinology 94, 1161 (1974)

HILLARP, N.A.:
Studies on the localization of hypothalamic centres controlling the gonadotrophic function of the hypophysis.
Acta endocr. (KBh) 2, 11 (1949)

HILLIARD, J., ENDRÖCZI, E., SAWYER, CH.H.:
Stimulation of progestin release from rabbit ovary in vivo.
Proc.Soc.exp.Biol. 108, 154 (1961)

HILLIARD, J., ARCHIBALD, D., SAWYER, CH.H.:
Gonadotrophic activation of preovulatory synthesis and release of progestin in the rabbit.
Endocrinology 72, 59 (1963)

HILLIARD, J., HAYWARD, J.N., SAWYER, CH.H.:
Postcoital patterns of secretion of pituitary gonadotropin and ovarian progestin in the rabbit.
Endocrinology 75, 957 (1964)

HOFFMANN, J.C., SCHWARTZ, N.B.:
Timing of postpartum ovulation in the rat.
Endocrinology 76, 620 (1965)

HOHLWEG, W., JUNKMANN, K.:
Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens.
Klin.Wschr. 11, 321 (1932)

HOHLWEG, W.:
Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon.
Klin.Wschr. 13, 92 (1934)

IGARASHI, M., McCANN, S.M.:
A hypothalamic FSH-releasing factor.
Endocrinlogy 74, 446 (1964)

KIDWELL, W.R., WIEST, W.G.:
20α-Hydroxysteroid dehydrogenase, progesterone and 20α-hydroxy-pregn-4-en-3-one in rats during pregnancy.
Fed.Proc. 26 No 1271, 485 (1967)

KINCL, F.A., MAQUEO, M.:
Prevention by progesterone of steroid induced sterility in neonatal male and female rats.
Endocrinology 77, 859 (1965)

KOBAYASHI, F., GORSKI, R.A.:
Effects of antibiotics on androgenization of the neonatal female rat.
Endocrinology 86, 285 (1970)

LABHSETWAR, A.P., WATSON, D.J.:
Temporal relationship between patterns of gonadotropins, estrogens, progestins and prostaglandin-F in periparturient rats.
Biology of reproduction 10, 103 (1974)

LEYENDECKER, G., SAXENA, B.B.:
Tagesschwankungen der Konzentration von FSH und LH im menschlichen Serum.
Klin.Wschr. 48, 236 (1970)

LAURITZEN, C.:
Untersuchungen zur biologischen Aktivität von Progesterol-20α und -20β.
Geburtsh. und Frauenheilk. 26, 611 (1966)

LEVNINE, S., MULLINS, JR.R.F.:
Hormonal influence on brain organization in infant rats.
Science 152, 1585 (1966)

LISK, R.D.:
Maintenance of the normal pituitary weight and cytology in the spayed rat following ostradiol implants in the arcuate nucleus.
Anat.Rec. 146, 281 (1963)

LISK, R.D.:
Reproductive capacity and behavioral oestrus in the rat bearing hypothalamic implants of sex steroids.
Acta endocrin. (Kbh) 48, 209 (1965)

LOBL, R.T., GORSKI, R.A.:
Neonatal intrahypothalamic androgen administration: Influence of dose and age on androgenization of female rats.
Endocrinology 94, 1325 (1974)

MARTINEZ, C., BITTNER, J.J.:
A non-hypophyseal sex difference in estrous behaviour of mice bearing pituitary grafts.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 91, 506 (1956)

McCANN, S.M., TALEISNIK, S., FREIDMANN, H.M.:
LH-releasing activity in hypothalamic extracts.
Proc.Soc.Exp.Biol.N.Y. 104, 432 (1960)

McCANN, S.M.:
A hypothalamic luteinizing hormone releasing factor.
Amer.J.Physiol. 202, 395 (1962)

McCANN, R.M., RAMIREZ, V.D.:
The neuroendocrine regulation of hypophysial luteinizing hormone secretion.
Rec.Progr.Hormone Res. 20, 131 (1964)

McDONALD, P.G., DOUGHTY, C.:
Inhibition of androgen-sterilization in the female rat by administration of an antioestrogen.
J.Endocr. 55, 455 (1972)

MOLEN, H.J.VAN DER, RUNNEBAUM, B., NISHISAWA, E.E., KRISTENSEN, E., KIRSCHBAUM, T., WIEST, W.G., EIK-NES, K.G.:
On the presence of progesterone in blood plasma from normal women.
J.clin.Endocr.Metab. 25, 17o (1965)

MONEY, J., EHRHARDT, A.A.:
Fetal hormones and the brain: humanclinical syndromes.
In: Man and woman, boy and girl. EHRHARDT, A.A., MONEY, J. (eds.) 95 (1972)

NADLER, R.D.:
Masculinization of the female rat by intracranial implantation of androgens in infancy.
Excerpta Med.Intern.Congr.Ser. 111, Abstract 724, 363 (1966)

NADLER, R.D.:
An improved instrument for implanting micropellets in the brain.
Physiol.Behav. 5, 123 (1970)

NADLER, R.D.:
Sexual differentiation following intrahypothalamic implantation of steroids.
In: Influence of Hormones on the Nervous System. FORD, D.H., 306 (1971)

NAFTOLIN, F., RYAN, K.J., PETRO, Z.:
Aromatization of androstenedione by the anterior hypothalamus of adult male and female rats.
Endocrinology 90, 295 (1972)

NAMIKI, H., GORBMANN, A.:
Differentiated RNA transcription in brains of adolescent female rats following treatment with testosterone soon after birth.
Comp.Biochem.Physiol. 46, 199 (1973)

NEUMANN, F., VON BERSWORDT-WALLRABE, R., ELGER, W., STEINBECK, H., HAHN, J.D., KRAMER, M.:
Aspects of androgen-dependent events as studied by anti-androgens.
Recent Progr.Hormone Res. 26, 337 (1970)

NEUMANN, F., STEINBECK, H.:
Antiandrogene. Tierexperimentelle Grundlagen und klinische Anwendungsmöglichkeiten.
Internist (Berl.) 12, 198 (1971)

NEUMANN, H.O., BUCHHOLZ, R.:
Androgen-Sterilisierung der juvenilen weiblichen Ratte nach Behandlung mit humanem Chorion-Gonadotropin (HCG).
Arch.Gynäk. 209, 416 (1971)

PALMER, R., BLAIR, J.A., ERIKSSON, G., DICZFALUSY, J.:
Studies on the metabolism of C-21 steroids in the human foeto-placental unit.
Acta endocr. (Kbh) 52, 598 (1966)

PERETZ, E., GOY, R.W., PHOENIX, CH., RESKO, J.A.:
Influence of gonadal hormones on the development and activation of the nervous system of the rhesus monkey.
In: Influence of hormones on the nervous system. FORD, D.H. (ed), 401 (1971)

PFEIFFER, C.A.:
Sexual differences of the hypophyses and their determination by the gonads.
Amer.J.Anat. 58, 195 (1936)

PHOENIX, CH.,GOY, R.W., GERALL, A.A., GARDNER, L.I.:
Organizing action of prenatally administered testosterone propionate on the tissues mediating mating behaviour in the female guinea pig.
Endocrinology 65, 369 (1969)

PICKEL, V.M.:
Neural changes associated with postnatal development of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in normal and androgen-sterilized female rats.
Diss.Abstr.Int. 32B, 6169 (1972)

POPA, G.T., FIELDING, M.:
A portal circulation from the pituitary to the hypothalamic region.
J.Anat. (Lond.) 65, 88 (1930)

RALPH, C.L., FRAPS, R.M.:
Effect of hypothalamic lesions on progesterone induced ovulation in the hen.
Endocrinology 65, 819 (1959)

RAMIREZ, V.D., ABRAMS, R.M., McCANN, S.M.:
Effect of estradiol implants in the hypthalamo-hypophysial region of the rat on secretion of luteinizing hormone.
Endocrinology 75, 243 (1964)

REDDY, V.V.R., NAFTOLIN, F., RYAN, K.J.:
Aromatization in the central nervous system of rabbits: effects of castration and hormone treatment.
Endocrinology 92, 589 (1973)

RENNIE, P., DAVIES, J.:
Implantation in the rabbit following administration of 20α-hydroxy-pregnen-3-one and 20β-hydroxy-pregnen-3-one.
Endocrinology 76, 535 (1965)

RESKO, J.A., FEDER, H.H., GOY, R.W.:
Androgen concentrations in plasma and testis of developing rats.
J.Endocr. 40, 485 (1968)

RUNNEBAUM, B., ZANDER, J.:
Progesteron, Δ^4-pregnen-20α-3-on, Δ^4-pregnen-20β-3-on und 17α-Hydroxyprogesteron im Plasma der Nabelvene und der Nabelarterien.
Klin.Wschr. 9, 453 (1962)

RUNNEBAUM, B., ZANDER, J.:
Progesterone in the human peripheral blood in the preovulatory period of the menstrual cycle.
Acta endocr. (Kbh) 55, 91 (1967)

RYAN, K.J., NAFTOLIN, F., REDDY, V., PETRO, Z.:
Estrogen formation in the brain.
Amer.J.Obstet.Gynec. 114, 454 (1972)

SALAMAN, D.F.:
Action of metabolic inhibitors on the sexual differentiation of the hypothalamus induced by neonatal androgen.
J.Anat. 114, 305 (1973)

SCHRÖTER, F.:
Der Einfluß von HCG sowie verschiedener Sexualsteroide auf die Reifung und Differenzierung der Sexualzentren bei weiblichen Ratten.
Dissertation, Marburg 1973

SMITH, E.R., DAVIDSON, J.M.:
Role of estrogen in the cerebral control of puberty in female rats.
Endocrinology 82, 100 (1968)

SMITH, W.N.A.:
The ovary and sexual maturation of the brain.
J.Embryol.exp.Morph. 17, 1 (1967)

SWANSON, H.E., WERFF TEN BOSCH, J.J. VAN DER:
The "early-androgen" syndrome, its development and the response to hemispaying.
Acta endocr. (Kbh) 45, 1 (1964a)

SWANSON, H.E., WERFF TEN BOSCH, J.J. VAN DER:
The "early-androgen" syndrome; differences in response to prenatal and postnatal administration of various doses of testosterone propionate in female and male rats.
Acta endocr. (Kbh) 47, 37 (1964b)

SWANSON, H.E.:
Effects of castration at birth in hamsters of both sexes on luteinization of ovarian implants, oestrous cycles and sexual behaviour.
J.Reprod.Fertil. 21, 183 (1970)

TAKASUGI, N.:
Vaginal cornfication in persistent-estrous mice.
Endocrinology 72, 607 (1963)

TALWALKER, P.K., KRÄHENBÜHL, L., DESAULLES, P.A.:
Maintenance of pregnancy in spayed rats with 20α-hydroxypregn-4-ene-3-one and 20β-hydroxypregn-4-ene-3-one.
Nature (Lond.) 209, 86 (1966)

TELEGDY, J.:
Die Veränderungen des Progesteron- und 20α-Hydroxy-4-pregnen-

3-on -gehalts im Ovargewebe von Ratten während des Östruszyklus.
Endokrinologie 44, 29 (1963)

WAGNER, J.W., ERWIN, W., CRITCHLOW, B.V.:
Androgen sterilization produced by intracerebral implants of testosterone in neonatal female rats.
Endocrinology 79, 1135 (1966)

WARREN, D.W., HALTMEYER, G.C., EIK-NES, K.B.:
Testosteron in the fetal rat testis.
Biol.Reprod. 8, 560 (1973)

WERNER, S.:
unveröffentlichte Doktorarbeit

WIEST, W.G., WICOX, E.B., KIRSCHBAUM, T.H.:
Rat ovarian 20 -hydroxysteroid dehydrogenase: Effects of estrogens and pituitary gonadotrophins.
Endocrinology 73, 588 (1963)

WIEST, W.G., FORBES, T.R.:
Failure of 20α-hydroxy-Δ^4-pregnen-3-one and 20β-hydroxy-Δ^4-pregnen-3-one to maintain pregnancy in ovariectomized mice.
Endocrinology 74, 149 (1964)

WIEST, W., KIDWELL, W.R., BALOGH, K.JR.:
Progesterone catabolism in the rat ovary: A regulatory mechanism for progestational potency during pregnancy.
Endocrinology 82, 844 (1968)

WISLOCKI, C.B., KING, L.S.:
The permeability of the hypophysis and the hypothalamus to vital dyes, with a study of the hypophysial vascular supply.
Amer.J.Anat. 58, 421 (1936)

YALOM, I.D., GREEN, R., FISK, N.:
Prenatal exposure to female hormones.
Arch.Gen.Psychiat. 28, 554 (1973)

YING, S.Y.:
Follicular responsiveness to exogenous gonadotropins in rats neonatally androgenized with testosterone propionate.
Anat.Rec. 175, 474 (1973)

ZANDER, J., MÜNSTERMANN, A.M.VON:
Progesteron im menschlichen Blut und in Geweben.
III. Progesteron in der Placenta, in der Uterusschleimhaut und im Fruchtwasser.
Klin.Wschr. 34, 944 (1956)

ZANDER, J., FORBES, T.R., NEHER, R., DESAULLES, P.:
Über biologisch aktive Progesteronmetaboliten im menschlichen Organismus.
Klin.Wschr. 35, 143 (1957)

ZANDER, J., MÜNSTERMANN, A.M.VON, NEHER, R.:
Δ^4-3-ketopregnene-20α-ol and Δ^4-3-ketopregnene-20β-ol, two naturally occuring metabolites of progesterone.
Isolation, identification, biologic activity and concentration in human tissues.
J.clin.Endocr. 18, 337 (1958)

Lebenslauf

Ich wurde am 24,5.51 als Sohn von Magdalena Ulbricht und Dieter Ulbricht in Leutkirch geboren. 1957 bis 1961 Besuch der Elementarschule in Nürnberg, Stuttgart und Kornwestheim. 1962 bis 1970 war ich Schüler des humanistischen Eberhardt-Ludwig-Gymnasiums in Stuttgart, wo ich am 12.Juni 1970 das Abitur ablegte. Zum Wintersemester desselben Jahres nahm ich das Medizinstudium in Düsseldorf auf. Zwei Semester nach der bestandenen naturwissenschaftlichen Vorprüfung setzte ich mein Studium im WS 1971/72 in Marburg fort, wo ich am 26.März 1973 die ärztliche Vorprüfung und am 10.Dezember 1976 die ärztliche Prüfung bestand. Am 17.Dezember 1976 verheiratete ich mich mit Ursula Ott aus Stuttgart. Seit dem 1.Februar 1977 bin ich als Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik in Marburg tätig.

Meine akademischen Lehrer während meines medizinischen Studiums waren die Professoren und Dozenten:

in Düsseldorf: Birkhofer, van Calker, Goslar, Heber, Hollmann, Küsselbach, Kuchen, Lochner, Rosenbauer, Santarius, Schadewaldt, Schneider.

in Marburg: Amon, Buchholz, Castenholz, Daume, Dittrich, Dombrowski, Exner, Friedrich, Ganz, Graul, Hardewig, Hamelmann, Havemann, Hering, Hess, Hildebrandt, Hilgermann, Hart, Jacob, Klaus, Klein, Kleinsasser, Koransky, Lange, Lauer, Linneweh, Lütke, Maroske, Martini, Petry, Pots, Richter, Rodeck, Rohen, Schleyer, Schmid, Seidel, Siegerist, Siegert, Straub, Thoenes, Welge-Lüßen, Willembockel.

COSINUS DRUCK & KOPIE
Knesebeckstr. 1-2, 1 Berlin 12